

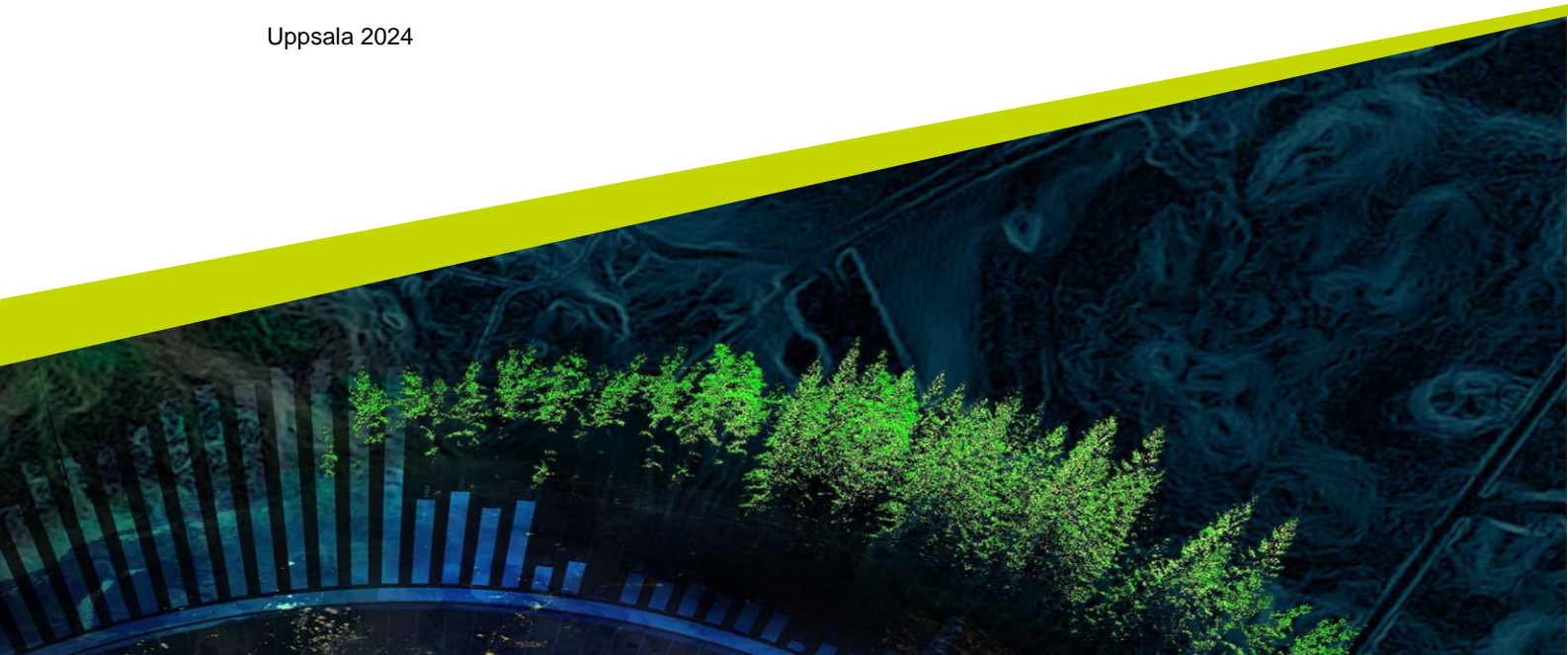


Förekommer förändringar i vätskebalansen hos hästar med EMS vid korttidsbehandling med en SGLT2-hämmare?

Agnes Alm

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

Uppsala 2024



Förekommer förändringar i vätskebalansen hos hästar med EMS vid korttidsbehandling med en SGLT2-hämmare?

Changes in fluid balance in horses with EMS during short-term treatment with an SGLT-2 inhibitor

Agnes Alm

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: EX1003

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2024

Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.

Nyckelord: Insulindysreglering (ID), kanagliflozin, hematokrit, totalprotein, osmolalitet

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Ekvint metabolt syndrom (EMS) är ett sjukdomskomplex innefattande flertalet riskfaktorer för att utveckla endokrinologisk fång. Främst innebär EMS insulindysreglering (ID), vilket yttrar sig som hyperinsulinemi (onormalt höga koncentrationer av insulin i blodet). Insulin frisätts från pankreas β -celler efter födointag då blodglukos ökar, vilket stimulerar upptag av glukos till vävnaderna. Hästars β -celler har en god förmåga att upprätthålla insulinproduktionen under lång tid och det är ovanligt att hästar drabbas av diabetes mellitus typ 2 (DMT2). Hyperinsulinemi är en vanlig orsak till att hästar drabbas av fång, men den exakta mekanismen är ej klarlagd. Fång är en smärtsam sjukdom där lamellagret i hovarna blir inflammerat. Ponnyraser och hästar som beskrivs som lättfödda anses vara särskilt utsatta för att drabbas av EMS. Många hästar med EMS är överviktiga, men hästar med normalt hull kan också ha EMS. I dagsläget behandlas EMS med foder- och skötselåtgärder. Det är viktigt att utfodra med ett grovfoder innehållande en låg halt icke-strukturella kolhydrater för att minska graden av postprandiell hyperinsulinemi.

Natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2) återfinns i njurarna och resorberar glukos. Genom att hämma SGLT2 minskar glukosresorptionen, vilket sänker blodglukosnivån och minskar insulinfrisättningen. För att behandla DMT2 hos människor används SGLT2-hämmare och läkemedlen utvärderas nu som behandlingsalternativ till hästar med EMS. Ett mindre antal studier har genomförts där SGLT2-hämmare utvärderats som behandling till hästar med EMS och studierna indikerar att läkemedlen sänker insulinnivån samt har potential att förhindra fång. Studier på både människa och häst har påvisat en viktminskning vid behandling med SGLT2-hämmare. Eftersom läkemedlen ger upphov till osmotisk diures är det betydelsefullt att undersöka om viktnedgången orsakas av vätskeförluster eller negativ energibalans. Hos människa avtar den diuretiska effekten efter några veckors behandling, men trots detta ses en fortsatt viktnedgång och därmed är det negativ energibalans som ger upphov till viktminskningen.

I denna studie deltog 15 privatägda hästar med konstaterad EMS. De ingick i tre olika behandlingsgrupper med fem hästar i varje grupp och behandlades med SGLT2-hämmaren kanagliflozin *per os* med dosen 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg, alternativt placebo. Hästarna behandlades i hemmiljö under tre veckors tid och före och efter behandlingen genomgick dem glukosbelastningstester vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU). Resultatet visade en signifikant viktnedgång hos hästarna som behandlades med kanagliflozin jämfört med placebogruppen, men ingen skillnad sågs mellan doserna 0,6 mg/kg och 1,2 mg/kg. Ingen påverkan på parametrarna hematokrit, totalprotein eller osmolalitet påvisades vid behandling med kanagliflozin. De kanagliflozinbehandlade hästarna hade inte heller några kliniska tecken på dehydrering. Därmed tyder studien på att viktnedgången hos de kanagliflozinbehandlade hästarna är orsakad av negativ energibalans snarare än vätskeförluster.

Nyckelord: Insulindysreglering (ID), kanagliflozin, hematokrit, totalprotein, osmolalitet

Abstract

Equine Metabolic Syndrome (EMS) is a disease complex involving several risk factors for developing laminitis. Primarily, EMS involves insulin dysregulation (ID), typically manifested as hyperinsulinemia (abnormally high concentrations of insulin in the blood). Food intake causes an increase in blood glucose levels, stimulating the release of insulin from pancreatic β -cells. Insulin, in turn, stimulates glucose uptake by tissues. Horses' β -cells can maintain insulin production over long time periods, and diabetes mellitus type 2 (DMT2) is rare in horses. Hyperinsulinemia is a common cause of laminitis in horses, but the exact mechanism is unclear. Laminitis is a painful condition involving inflammation of the lamellae in the hooves. Pony breeds and horses described as easy keepers are considered particularly prone to EMS. Many horses with EMS are overweight, but those with a normal body condition can also have EMS. Currently, EMS is treated primarily by dietary management using feeds low in non-structural carbohydrates aiming at decreasing post-prandial hyperinsulinemia.

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) is found in the kidneys and reabsorbs glucose. Inhibition of SGLT2 reduces renal glucose reabsorption, lowers blood glucose levels, and decreases insulin secretion. SGLT2 inhibitors are used to treat DMT2 in humans, and this group of drugs are currently being evaluated as an off-label treatment option for horses with EMS. A limited number of studies have been conducted on SGLT2 inhibitors as a pharmacological treatment for EMS in horses. Results from these studies indicate that the drugs reduce insulin concentrations and have the potential to prevent laminitis. Studies in both humans and horses have shown weight loss during SGLT2 inhibitor treatment. As the drugs induce osmotic diuresis, it is crucial to investigate whether the weight loss is due to fluid loss or negative energy balance. In humans, the diuretic effect diminishes after a few weeks of treatment, yet weight loss persists, suggesting that negative energy balance is responsible for the weight loss.

In this study, 15 privately owned horses with confirmed EMS participated. Horses were divided into three groups and were treated with the SGLT2 inhibitor canagliflozin *per os* at a dose of 0.6 mg/kg or 1.2 mg/kg, or placebo. The horses were treated at home for three weeks, and before and after treatment, they underwent glucose challenge tests at the Swedish University of Agricultural Sciences (SLU). The result revealed a significant weight loss in horses treated with canagliflozin compared to the placebo group and no difference between the two doses was found. No impact on hematocrit, total protein, or serum osmolality was observed. The horses also showed no clinical signs of dehydration. Thus, the result from the study suggests that weight loss in treated horses is caused by negative energy balance rather than fluid losses.

Keywords: Insulin dysregulation (ID), canagliflozin, hematocrit, total protein, serum osmolality

Innehållsförteckning

| | |
|--|-----------|
| Förkortningar | 9 |
| 1. Inledning | 11 |
| 2. Litteraturoversikt | 12 |
| 2.1 Ekvint metabolt syndrom | 12 |
| 2.1.1 Foder- och skötselåtgärder | 13 |
| 2.1.2 Insulinreglering | 13 |
| 2.1.3 Fång | 14 |
| 2.1.4 Diagnostik | 14 |
| 2.2 Reglering av vätskebalans | 15 |
| 2.3 Natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2) | 16 |
| 2.3.1 Kliniska studier med SGLT2-hämmare till häst | 16 |
| 2.3.2 SGLT2-hämmares påverkan på vätskebalansen | 17 |
| 2.3.3 Viktnedgång vid behandling med SGLT2-hämmare | 19 |
| 3. Material och metod | 21 |
| 3.1 Studieupplägg | 21 |
| 3.2 Hästar | 21 |
| 3.3 Parametrar för vätskebalans | 21 |
| 3.4 Statistiska analyser | 22 |
| 4. Resultat | 23 |
| 4.1 Hästar | 23 |
| 4.2 Viktförändring | 23 |
| 4.3 Parametrar för vätskebalans | 24 |
| 5. Diskussion | 25 |
| 5.1 Viktnedgång vid läkemedelsbehandling | 25 |
| 5.2 Påverkan på vätskebalansen | 27 |
| 5.3 Konklusion | 28 |
| Referenser | 29 |
| Populärvetenskaplig sammanfattning | 38 |
| Tack | 40 |

Förkortningar

| | |
|------|--|
| BCS | Body Condition Score |
| CNS | Cresty Neck Score |
| DMT2 | Diabetes mellitus typ 2 |
| EMS | Ekvint metabolt syndrom |
| EPO | Erytropoetin |
| GGI | Graded Glucose Infusion |
| GFR | Glomerular Filtration Rate/Glomerulär filtrationshastighet |
| HCT | Hematokrit |
| ID | Insulindysreglering |
| IR | Insulinresistens |
| MTT | Meal Tolerance Test |
| NSC | Non-structural carbohydrates/Icke-strukturella kolhydrater |
| OGT | Oralt glukostoleranstest |
| RAAS | Renin-angiotensinsystemet |
| SGLT | Sodium-glucose cotransporter/Natrium-glukoskotransportör |
| SLU | Sveriges lantbruksuniversitet |
| TG | Triglycerider |
| TP | Totalprotein |

1. Inledning

Onormalt höga insulinkoncentrationer i blodet, så kallad hyperinsulinemi, är den vanligaste orsaken till att hästar drabbas av hovsjukdomen fång. I sjukdomskomplexet Ekvint metabolt syndrom (EMS) ingår hyperinsulinemi. Behandlingen för EMS innefattar i dagsläget skötsel- och foderåtgärder, men dessa är inte alltid tillräckligt effektiva för att undvika upprepade fånganfall hos hästar som är allvarligt sjuka. Därmed är det av vikt att utreda möjligheterna för att med hjälp av läkemedel sänka de skadligt höga insulinnivåerna som uppkommer efter foderintag.

Kanagliflozin används vid behandling av diabetes mellitus typ 2 (DMT2) hos människor. Läkemedlet verkar genom att hämma natrium-glukos-kotransportörer (SGLT2) i njurarna, vilket medför att glukos inte resorberas utan istället utsöndras till urinen. Det pågår studier vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) där hästar med EMS behandlas med kanagliflozin. Resultaten visar att behandling under tre veckors tid sänker det postprandiella glukos- och insulinsvaret. Fånganfall associerade med hyperinsulinemi kan därmed undvikas. Hos hästar behandlade med SGLT2-hämmare har viktminskning observerats. Det är dock inte klarlagt om viktnedgången är orsakad av negativ energibalans genom ökad glukosutsöndring, eller av vätskeförlust då glukosurin orsakar osmotisk diures, alternativt en kombination av dessa. Det är därför angeläget att undersöka hästars vätskebalans vid behandling med kanagliflozin.

Syftet med studien är att undersöka om tre veckors behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin ger upphov till förändringar i vätskebalansen hos hästar med EMS, samt att undersöka om eventuell påverkan på vätskebalansen skiljer sig mellan två olika doseringar av läkemedlet.

Frågeställningar:

1. Ger tre veckors behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin upphov till förändringar i vätskebalansen hos hästar med EMS?
2. Finns det skillnader i påverkan på vätskebalansen efter tre veckors behandling med låg dos kanagliflozin, hög dos kanagliflozin och placebo?

2. Litteraturöversikt

2.1 Ekvint metabolt syndrom

Ekvint metabolt syndrom är ett sjukdomskomplex innefattande flertalet riskfaktorer för att utveckla endokrinologisk fång (Durham *et al.* 2019). I EMS ingår insulin-dysreglering (ID) och obesitas med eller utan regionala fettansättningar. Vanligtvis ses ID som hyperinsulinemi med eller utan hyperglykemi, insulinresistens (IR) och hypertriglyceridemi. Hästar med EMS beskrivs ofta som lättfödda. Ponnyraser anses vara särskilt utsatta för att drabbas av EMS, men ökad prevalens förekommer även hos Andalusier (Bamford *et al.*, 2014) och Morganhäst (Norton *et al.*, 2018). Hos Arabiska fullblod har en genetisk markör associerad med höga insulinnivåer påvisats (Lewis *et al.*, 2017). EMS har namngetts efter humant metabolt syndrom som associeras med ökad risk att drabbas av DMT2 och hjärtsjukdom (Ragno *et al.*, 2019).

Det förekommer att hästar med normalt hull har EMS och alla hästar med regionala fettdepåer har inte EMS (Durham *et al.*, 2019). Många hästar med EMS är dock överviktiga och obesitas kan förvärra ID. Hästar kan hullbedömas genom användning av Body Condition Score (BCS), vilket är en skala som beskriver den generella fettansättningen (Henneke *et al.*, 1983). Skalan går från 1 till 9 och en hullpoäng på 5 anses vara idealt. I en studie med Finnhästar hade hästar med BCS ≥ 8 3,3 gånger högre risk att ha ID jämfört med hästar med lägre BCS (Box *et al.*, 2020). Det var även vanligt att hästägarna i studien underskattade hästarnas BCS. Hos människor är intraabdominellt fett associerat med IR och DMT2 och det har föreslagits att fett som lagras in längs mankammen hos hästar motsvarar detta fenomen (Ragno *et al.*, 2019). Cresty Neck Score (CNS) är en skala som beskriver fettinlagringen längs mankammen (Fitzgerald *et al.*, 2019). Skalan går från 0 till 5 och ett värde ≥ 3 är associerat med ökad risk för ID. Ett högt CNS är även mer korrelerat till ID än ett högt BCS. Fettinlagringar kan även förekomma runt svansroten, ventralt mellan bakbenen och bakom bogbladet (Johnson *et al.*, 2010).

2.1.1 Foder- och skötselåtgärder

En viktig åtgärd för hästar med konstaterad EMS är att anpassa dieten (Durham *et al.*, 2019). Genom att utfodra hästen med 70–75 % av underhållsbehovet baserat på hästens målvikt förväntas en viktnedgång med 0,5–0,7 % av kroppsvikten per vecka (Dugdale *et al.*, 2010). I Sverige rekommenderas att ge minst 1 kg torrsbstans (TS) grovfoder per 100 kg kroppsvikt och dag (Ringmark *et al.*, 2023). Hästen bör utfodras med ett grovfoder innehållande max 10 % icke-strukturella kolhydrater (NSC) med målsättningen att undvika postprandiell hyperinsulinemi (Durham *et al.*, 2019). Vid ensilering av grovfoder konsumeras socker, vilket innebär att hösilage innehåller mindre socker jämfört med hö (Müller *et al.*, 2016). Det är även möjligt att minska sockerhalten i grovfodret genom att blötlägga det. Många hästägare upplever att deras relation till hästen försämras av att behöva begränsa betestillgång eller fodergiva, vilket medför att de blir mindre benägna att följa veterinärens rekommendationer (Furtado *et al.*, 2020; Sundra *et al.*, 2023). Träning kan bidra till förbättrad insulinsensitivitet, men studier på ämnet har visat varierande resultat gällande hur effektivt träning är för att förbättra insulinsensitiviteten hos häst (Liburt *et al.*, 2011; Bonelli *et al.*, 2017; Carter *et al.*, 2010). För att undvika smärta vid träning måste lamellagret i hovarna vara stabilt och hästen bör därmed inte tränas om den har aktiv fång (Durham *et al.*, 2019).

2.1.2 Insulinreglering

Blodglukos hålls på en jämn nivå genom verkan av insulin och glukagon (Reed *et al.*, 2018). Insulin är ett anabolt hormon som frisätts från pankreas β -celler. Frisättningen stimuleras primärt av ökat blodglukos, vilket sker efter födointag. Insulin möjliggör upptag av glukos till vävnader och stimulerar glykogenes, lipogenes och proteinsyntes. Vid fasta sjunker blodglukosnivån, vilket stimulerar frisättning av glukagon från pankreas α -celler. Glukagon stimulerar glykogenolys i levern och glukoneogenes i levern och njurarna så att blodglukosnivån ökar (Röder *et al.*, 2016). Hos människor ger oralt intag av glukos en högre frisättning av insulin jämfört med då glukos tillförs intravenöst (Holst *et al.*, 2009). Detta orsakas av att inkretiner produceras i tarmen och förstärker frisättningen av insulin. Hur inkretiner är kopplade till ID hos häst är inte känt i nuläget. Människor drabbas av DMT2 då långvarig IR leder till att β -cellerna blir uttröttade och minskar insulinproduktionen (Reed *et al.*, 2018). Detta leder till hyperglykemi och insulinresistensen benämns då som icke-kompenserad. Hästars β -celler kan dock upprätthålla insulinproduktionen och bibehålla kompenserad IR med normoglykemi över lång tid, vilket innebär att de sällan drabbas av DMT2 (De Laat *et al.*, 2015).

2.1.3 Fång

Fång är ett mycket smärtsamt tillstånd och vid grava fall där hästen inte svarar på smärtlindring kan den behöva avlivas (Jones *et al.*, 2007). Den vanligaste orsaken till att hästar drabbas av fång anses vara ID (Karikoski *et al.*, 2011), vilket ses både vid EMS och pituitary pars intermedia dysfunktion (PPID) (McGowan, 2010). Fång orsakad av ID benämns som endokrinologisk fång. Till icke-endokrinologisk fång räknas belastningsfång samt fång orsakad av systemisk inflammation (Patterson-Kane *et al.*, 2018). Flertalet studier har visat att hyperinsulinemi orsakar fång (Asplin *et al.*, 2007; De Laat *et al.*, 2010; De Laat *et al.*, 2012), men den exakta mekanismen är inte klarlagd (Durham *et al.* 2019). Insulin kan agera både som vasodilator och vasokonstriktor (Ragno, 2019). Vid ID uppstår en endoteldysfunktion i blodkärl i hovarna som leder till ökad sekretion av endothelin-1, vilket är en potent vasokonstriktor. Vid fång drabbas hovens lameller av inflammation (Patterson-Kane *et al.*, 2018). Lamellerna blir elongerade, vilket troligen beror på att cytoskelettet har blivit dysfunktionellt, och detta leder till att förbindelsen mellan hovkapseln och hovbenet blir instabil. Lamellerna saknar insulinreceptorer, däremot har de insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF1) receptorer som insulin kan binda till (Burns *et al.*, 2012). Vid ökade insulinnivåer ökar IGF1-signalerings och bland annat aktiveras ribosomalt protein S6 (RPS6), vilket kan störa regleringen av cytoskelettet och därmed möjligen förklara elongeringen av lamellerna (Lane *et al.*, 2017).

2.1.4 Diagnostik

Ett högt fasteinsulin kan indikera ID, men på grund av testets låga sensitivitet rekommenderas istället dynamiska tester som redovisar både blodglukosnivån och insulinresponsen vid per oral eller intravenös giva av glukos (Durham *et al.*, 2019). I Sverige används vanligen ett modifierat oralt glukostest (OGT), där hästen fastas över natten och sedan ges Dansukker glykossirap per oralt på morgonen (Lindåse *et al.*, 2016). Insulinnivån i blodet mäts 60–90 minuter efter givan och en hög insulinnivå indikerar att hästen har ID. Testet är ursprungligen framtaget av forskare i USA och där används Karo® Light Corn Syrup. Denna sirap finns dock inte i svenska livsmedelsaffärer och därför har man istället utvecklat en metod där Dansukker glykosirap används. Testet lämpar sig väl för att utföras i fält och motsvarar ett standardiserat intag av kolhydrater, vilket leder till insulinfrisättning (Schuver *et al.*, 2014). Eftersom det inte är ovanligt att PPID och EMS förekommer samtidigt rekommenderas att alla hästar över 10 år som testas för EMS även testas för PPID (Durham *et al.*, 2019).

2.2 Reglering av vätskebalans

Upprätthållande av vätskebalansen är avgörande för flertalet essentiella funktioner, bland annat metabola och biokemiska reaktioner, transport av näringsämnen och termoreglering (Chen *et al.*, 2023). Det finns både intracellulär och extracellulär vätska, den intracellulära vätskan utgör två tredjedelar av den totala mängden vätska och resterande tredjedel återfinns extracellulärt. Extracellulär vätska delas in i intravaskulär, interstitiell och transcellulär vätska. Osmolalitet är koncentrationen av alla partiklar lösta i en vätska och i blodet påverkas osmolaliteten av bland annat mängden natrium (Najem *et al.*, 2022). Hypoosmolalitet kan ske exempelvis till följd av psykogen polydipsi eller vid proteinförluster via njurarna vid njursjukdom. Hyperosmolalitet kan orsakas av diabetes insipidus eller dehydrering. Vid dehydrering minskar mängden extracellulär vätska och interstitiell vätska förflyttas intravasalt för att upprätthålla den cirkulerande vätskevolymen (Crabtree & Epstein, 2021). Grava vätskeförluster kan leda till hypovolemi. Kliniska indikatorer på dehydrering är torra slemhinnor och kvarstående hudturgor, men hos häst korrelerar dessa parametrar dåligt med hur omfattande dehydreringen är. Vid hypovolemi kan ökad hjärtfrekvens, förlängd kapillär återfyllnad, minskad pulskvalitet, kalla extremiteter och nedsatt allmäntillstånd ses (Fielding, 2018). Vid blodprov ses ökning av hematokrit (HCT), totalprotein (TP) och osmolalitet (Crabtree & Epstein, 2021). Hästar termoreglerar främst genom att svettas och hästars svett innehåller en högre koncentration elektrolyter jämfört med människors svett (McCutcheon & Geor, 2014). Svettning ger alltså en isoton–lindrigt hyperton förlust av vätska och därav ses inte alltid påverkad osmolalitet initialt vid dehydrering (McCutcheon & Geor, 1998).

Vid ökad osmolalitet i form av en ökad natriumkoncentration i blodet aktiveras osmoreceptorer i hypotalamus, vilket stimulerar frisättning av antidiuretiskt hormon (ADH) (Najem *et al.*, 2022). Genom att aktivera aquaporiner i njurarna orsakar ADH ökad resorption av vatten. Då osmolaliteten överstiger 285 mOsm/kg sker både frisättning av ADH och aktivering av törstcentrum i hypotalamus, vilket stimulerar vattenintag (Ball, 2007). Vid dehydrering aktiveras även renin-angiotensinsystemet (RAAS), vilket innebär att renin utsöndras från njurarna och omvandlar angiotensinogen till angiotensin I (Najem *et al.*, 2022). Angiotensinkonverterande enzym (ACE) omvandlar sedan angiotensin I till angiotensin II, som har flertalet hemodynamiska funktioner. Angiotensin II ökar blodtrycket genom att orsaka vasokonstriktion och aktivera sympatiska nervsystemet. Angiotensin II ger även frisättning av ADH och aldosteron. Aldosteron ger ökad resorption av natrium och vatten i utbyte mot kalium i njurarna. Hästars mag-tarmkanal fungerar till viss del som reservoar för vatten och elektrolyter och denna kan bidra till att kompensera för vätskeförluster (Schott, 2006). Förbrukning av vattnet i mag-tarmkanalen leder

dock till att tarminnehållet blir torrare, vilket predisponerar för förstoppningskolik (Lindinger, 2022).

2.3 Natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)

I njurarna finns natrium-glukos-kotransportörer (SGLT) som verkar genom att resorbera glukos i proximala tubuli (Gerich, 2010). Hos människor utförs 90 % av glukosresorptionen av SGLT2, medan SGLT1 resorberar resterande 10 %. Natrium pumpas ut från den basolaterala delen av tubulicellerna via aktiv transport till blodet, vilket ger en lägre mängd intracellulärt natrium (Tang *et al.*, 2022). På grund av den koncentrationsgradient som uppstår tas natrium upp i tubulicellerna från tubulilumen via SGLT och för varje natrium-molekyl som tas upp följer en glukos-molekyl med. Glukos återförs sedan till cirkulationen via passiva glukotransport-protein 2 (GLUT2) som finns basolateralt på tubulicellerna. Genom att hämma SGLT2 minskar därmed resorptionen av glukos och natrium. Minskad resorption av glukos sänker blodglukosnivån och minskar insulinfrisättningen från pankreas. Den ökade glukosutsöndringen via njurarna kompenseras genom en ökad endogen glukosproduktion, vilket leder till att hypoglykemi kan undvikas (Martinez *et al.*, 2018). SGLT2-hämmare har utvecklats inom humanmedicinen som behandling mot DM2 (Carlson & Santamarina, 2016). Kanagliflozin var den första SGLT2-hämmaren som blev godkänd för humant bruk 2013 och sedan dess har andra SGLT2-hämmare godkänts, bland annat dapagliflozin, empagliflozin och ertugliflozin (Sundra *et al.*, 2023).

2.3.1 Kliniska studier med SGLT2-hämmare till häst

En randomiserad, blindad och placebokontrollerad studie med SGLT2-hämmare som behandling till hästar med EMS har utförts (Lindåse *et al.*, 2023). I studien genomgick de 16 deltagande hästarna glukosbelastningstester och behandlades sedan med 0,6 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo i hemmiljö under tre veckors tid. Därefter utfördes nya glukosbelastningstester, där de hästar som behandlats med kanagliflozin uppvisade sänkt insulinrespons. Vid OGT hade behandlingsgruppen, jämfört med placebo, minskad insulinrespons med >66 % i genomsnitt. Hästarna i behandlingsgruppen uppvisade en viktnedgång samt fick ökade nivåer av triglycerider (TG), men det fanns ingen association mellan hur kraftig viktminskningen var och hur mycket TG ökade. Inga hästar visade tecken på biverkningar under behandlingstiden.

I en retrospektiv fallserie från Australien fick hästar med EMS som behandlades med ertugliflozin under minst 30 dagar sänkta insulinnivåer (Sundra *et al.*, 2022). Efter 14 dagars behandling bedömdes graden av hälta minska hos hästar med fång.

Inga hästar fick nya fånganfall. Hästarna i studien uppvisade en signifikant vikt-nedgång, i snitt minskade kroppsvikten med 6 % och de hästar som minskade mest i vikt var de som bedömdes vara mest överviktiga. 19 % av hästarna fick polyuri och polydipsi under behandlingstiden. Inga andra biverkningar identifierades av hästägarna eller upptäcktes av veterinär vid uppföljande klinisk undersökning. Hästarna fick efter 30 dagars behandling ökade TG och gamma-glytamiltransferas (GGT), men vid uppföljande undersökning efter >60 dagars behandling hade värdena minskat. Eftersom SGLT2-hämmare orsakar glukosuri är det tänkbart att behandling med läkemedlen ger ökad risk för urinvägsinfektioner men inga sådana tecken sågs hos hästarna i studien. Hos människor har behandling med SGLT2-hämmare inte associerats med ökad incidens urinvägsinfektioner (Wilding, 2019)

I en studie av Meier *et al.* (2018) behandlades ponnyer med ID med velagliflozin under 21 dagar och utfodrades sedan med en kolhydratrik diet medan de fortsatt stod på behandling under ytterligare 18 dagar. Kontrollgruppen bestod av ponnyer med ID som utfodrades med samma diet men som inte behandlades med velagliflozin. De behandlade ponnyerna fick sänkt postprandiellt insulinsvar och ingen drabbades av fång. I kontrollgruppen fick 14 av 37 ponnyer fång. Varken före eller efter behandlingen sågs några avvikelser på hematologi- och biokemiparametrar, inklusive HCT och TP. Behandlingstiden i studien var enligt forskarna för kort för att kunna utvärdera en eventuell påverkan på hästarnas kroppsvikt.

2.3.2 SGLT2-hämmares påverkan på vätskebalansen

SGLT2-hämmare ger minskad resorption av glukos och natrium, vilket orsakar osmotisk diures (Masuda *et al.*, 2020). Diuresen har visat sig ha en positiv inverkan på njurarna och hjärt-kärlsystemet hos humanpatienter med DMT2. Vid insatt behandling med SGLT2-hämmare har flertalet studier på människa påvisat en ökning av urinvolymer samt en ökad utsöndring av natrium till urinen, men efter några veckors behandling verkar dessa parametrar normaliseras (Tang *et al.*, 2022; Ansary *et al.*, 2019; Delanaye & Scheen, 2021). Normaliseringen bedöms orsakas av att andra natriumtransportörer uppregleras och ger en ökad resorption av natrium. Vid behandling med SGLT2-hämmare korrigeras även vätskebalansen genom ökad frisättning av ADH (Masuda *et al.*, 2020).

På humansidan har det diskuterats om det finns ett samband mellan insättning av SGLT2-hämmare och akuta njurskador (Szalat *et al.*, 2017). Diuresen och utsöndringen av natrium ger sänkt systoliskt blodtryck, vilket kompenseras genom vasokonstriktion av afferenta arteriolen och vasodilatation av efferenta arteriolen via aktivering av RAAS. Detta ger sänkt glomerulär filtrationshastighet (GFR) och påverkad syresättning i njurarna med potentiellt hypoxiska skador i form av akut tubulär nekros. En nyligen utförd sammanställning av flertalet stora kliniska försök

har dock visat att behandling med SGLT2-hämmare inte predisponerar för akuta njurskador hos människa (Çöpür *et al.*, 2022). Däremot är det fortfarande inte helt klarlagt om SGLT2-hämmare bör undvikas i kombination med läkemedel som kan påverka njurarna negativt, till exempel andra diuretika, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) och ACE-hämmare. Det är vanligt att NSAIDs används som smärtlindring till hästar med fång (Hopster & Driessen, 2021). I en fallrapport där kanagliflozin utvärderas som behandling till 10 hästar med EMS avråder forskarna från att kombinera läkemedlet med NSAIDs (Kellon & Gustafson, 2022). Det finns i nuläget dock inga studier på häst där eventuella risker med att kombinera SGLT2-hämmare med NSAIDs har utvärderats. Kellon & Gustafson (2022) framhäver att hästar som behandlas med SGLT2-hämmare bör ha fri tillgång till vatten och förses med 30–60 gram salt per dag för att tillgodose vätske- och saltbehovet.

Människor med DMT2 drabbas ofta av kroniska njurskador till följd av bland annat hyperglykemi (Quazi *et al.*, 2022). Hyperglykemi orsakar njurskador via flertalet mekanismer, men exempelvis uppregleras SGLT2 i proximala tubuli. Detta leder till ökad resorption av glukos och natrium (Fathi *et al.*, 2020). Då mängden natrium som når macula densa i juxtaglomerulära apparaten minskar induceras en dilatation av den afferenta arteriolen. Detta ger upphov till hyperfiltration, vilket kan orsaka glomerulära skador. Hos humanpatienter med DMT2 och kronisk njursjukdom har flertalet studier visat att behandling med SGLT2-hämmare ger minskad progression av njursjukdom och minskad risk för njursvikt (Zelniker *et al.*, 2019; Wanner *et al.*, 2016; Perkovic *et al.*, 2019). En studie har dessutom visat att hos människor med njursjukdom men utan DMT2 hade dapagliflozin en positiv inverkan på njurarna (Heerspink *et al.*, 2020). Genom att minska resorptionen av glukos och natrium orsakar SGLT2-hämmare ett mer normaliserat blodflöde och på så sätt kan progression av njursjukdom bromsas (Koh *et al.*, 2023).

Behandling med SGLT2-hämmare hos människor associeras med en måttlig ökning av HCT (2–4%) (Sono & Goto, 2019). Initialt ansågs ökningen vara orsakad av ökad hemokoncentration, men idag bedöms stigningen bero på ökad erytropoes (Ekanayake & Mudaliar, 2023). Vid kronisk njursjukdom med ökat glomerulärt tryck kan proximala tubuli skadas och drabbas av hypoxi. Uppreglerade SGLT2 konsumerar adenosintrifosfat (ATP) och ger också upphov till hypoxi. Vid hypoxi svarar fibroblaster i njurarna genom att öka produktionen av erythropoetin (EPO), men då njurarna drabbas av upprepad hypoxi kan fibroblasterna omvandlas till myofibroblaster som inte producerar EPO. Minskad produktion av EPO leder till minskad erytropoes och följaktligen anemi. SGLT2-hämmare förbättrar perfusionen i njurarna, vilket leder till att myofibroblaster kan återomvandlas till fibroblaster och återigen producera EPO. Vid behandling med SGLT2-hämmare

hos människor har ökning av retikulocyter, hemoglobin och transferrin observerats (Heerspink *et al.*, 2013; Ghanim *et al.*, 2020). Ökad HCT kan underlätta syretransporten hos humanpatienter med kongestiv hjärtsvikt (Hou *et al.*, 2020).

Behandling med SGLT2-hämmare har visat sig vara fördelaktiga hos människor med hjärtsjukdom, då de till skillnad från andra diuretika ger dränage av interstitiell vätska snarare än intravasal vätska (Fathi *et al.*, 2020). Detta förhindrar aktivering av sympatiska nervsystemet och leder till sänkt hjärtfrekvens (Hou *et al.*, 2020). Aktivering av sympatiska nervsystemet inhiberas även av viktnedgång och då njurarnas perfusion förbättras vid behandling med SGLT2-hämmare hos diabetespatienter. Reducerad aktivering av sympatiska nervsystemet kan ge minskad risk för arytm, vilket kan leda till att plötsliga dödsfall vid hjärtsjukdom förebyggs (Fathi *et al.*, 2020). Behandling med SGLT2-hämmare hos människor reverserar remodelering av hjärtat vid hjärtsjukdom och förbättrar den systoliska funktionen i vänster kammare (Carluccio *et al.*, 2023).

Metabolt syndrom hos människa är kopplat till kardiovaskulära sjukdomar, men hästar med EMS verkar mindre benägna att drabbas av sådana komplikationer (Heliczer, 2017). Det är oklart om fång ska klassas som ett kardiovaskulärt, metabolt eller inflammatoriskt tillstånd, alternativt en kombination av dessa. Hos människa är metabolt syndrom associerat med hypertension och ökad hjärtfrekvens. I en studie där shetlandsponnyer utfodrades med en energirik diet under två års tid uppvisade ponnyerna lindriga ökning av blodtryck och vilopuls och vid ultraljudsundersökning av hjärtat sågs vänstersidig koncentrisk hypertrofi (D' Fonseca *et al.*, 2021). I en annan studie hade hästar med EMS ökad vilopuls men inte ökat blodtryck (Nostell *et al.*, 2019). Däremot uppvisade hästarna med EMS, till skillnad från kontrollgruppen, inte någon sänkning av blodtrycket vid insulininfusion under normoglykemiska förhållanden. I ytterligare en studie hade hästar med EMS ökad vilopuls och koncentrisk hypertrofi av vänster kammare (Heliczer, 2017). Gehlen *et al.* (2022) påvisade inte någon association mellan EMS och försämrade systolisk eller diastolisk funktion i vänster kammare.

2.3.3 Viktnedgång vid behandling med SGLT2-hämmare

Behandling med SGLT2-hämmare hos människor associeras med minskad IR, ökad endogen glukosproduktion och ökad förbrukning av fett som energikälla, vilket efterliknar det katabola tillstånd kroppen hamnar i vid svält (Iqbal *et al.*, 2023). Detta ger en viktnedgång som kan ge upphov till flertalet fördelaktiga konsekvenser, bland annat minskar risken för kardiovaskulära sjukdomar och dödsfall vid DMT2 (Lyu *et al.*, 2022). Hästar behandlade med SGLT2-hämmare har som tidigare nämnts uppvisat en minskning av kroppsvikten (Sundra *et al.*, 2022;

Lindåse *et al.*, 2023). Det finns även indikationer att behandling med SGLT2-hämmare ger minskade fettdepåer hos hästar (Kellon & Gustafson, 2022).

Humanstudier har visat att SGLT2 uttrycks i pankreas α -celler och att behandling med SGLT2-hämmare ger ökad utsöndring av glukagon (Goldenberg *et al.*, 2016). Glukagonutsöndring orsakar lipolys och ökad produktion av ketonkroppar i levern, vilket leder till ketonemi (Raven *et al.*, 2023). Ökad glukosutsöndring till urinen och följaktligen minskad insulinrespons vid behandling med SGLT2-hämmare ökar risken att ketonemin utvecklas till ketoacidosis (Hou *et al.*, 2020). Ketoacidosis har traditionellt associerats med hyperglykemi, men vid behandling med SGLT2-hämmare hos människa ses ketoacidosis med normoglykemi (Chow *et al.*, 2023). För att undvika ketoacidosis rekommenderas att pausa behandlingen vid fasta eller sjukdom som ger minskad aptit (Bamgboye *et al.*, 2021). En viss förekomst av ketonkroppar kan dock bidra till förbättrad hjärt- och njurfunktion hos människor (Burke *et al.*, 2016).

Hästar behandlade med SGLT2-hämmare har uppvisat förhöjda nivåer av TG i blodet (Sundra *et al.*, 2022; Lindåse *et al.*, 2023), vilket skiljer sig från humanstudier som istället har påvisat en sänkning av TG vid behandling (Szekeres *et al.*, 2021). Subklinisk hypertriglyceridemi har tidigare rapporterats förekomma hos hästar med EMS (Kellon & Gustafson, 2023). Hypertriglyceridemi är associerat med utvecklandet av hyperlipemi och hepatisk lipidos, vilka är potentiellt livshotande tillstånd. I studien av Lindåse *et al.* (2023) hade inga hästar kliniska tecken på hyperlipemi. Sundra *et al.* (2023) framhäver att det till deras kännedom verkar vara ett fåtal hästar som har drabbats av hyperlipemi vid behandling med SGLT2-hämmare, men samtliga har då fastat eller drabbats av annan samtidig sjukdom.

3. Material och metod

3.1 Studieupplägg

Studien var en del av en pågående läkemedelsstudie vid SLU där kanagliflozin undersöks som behandling till hästar med konstaterad EMS. Hästarna var uppstallade på SLU i 5 dagar och genomgick tre dynamiska glukosbelastningstest; OGT, Meal Tolerance Test (MTT) och Graded Glucose Infusion-test (GGI). Därefter slumpades hästarna att få kanagliflozinbehandling *per os* med dosen 0,6 mg/kg respektive 1,2 mg/kg, alternativt placebo. Hästarna behandlades sedan i hemmiljö under tre veckors tid och ägarna uppmanades att inte göra några ändringar gällande hästarnas foderstat, motionering och övriga rutiner. Hästarna stallades sedan återigen upp på SLU och nya glukosbelastningstest utfördes. Hästarna vägdes och undersöktes kliniskt i samband med de båda uppställningarna på SLU. I denna studie ingick fem hästar i varje grupp (placebo samt behandling med 0,6 mg/kg respektive 1,2 mg/kg), det vill säga 15 hästar totalt.

3.2 Hästar

Hästarna som deltog i studien var privatägda och hade diagnostiserats med EMS i fält. Hästarnas ägare undertecknade ett djurägarmedgivande och tillät därmed att insamlad information och tagna prover användes i forskningssyfte. Försöket har godkänts av Uppsalas djurförsöksetiska nämnd (Diarinenr: 5.8 18-09082/2020). För att inkluderas i studien fick hästarna inte ha PPID eller annan samtidig sjukdom inklusive aktiv akut fång. De fick inte heller ha vistats på bete den senaste månaden och behövde vara ≥ 4 år. Basdata med avseende på hästarnas ålder, kön, tidigare förekomst av fång, vikt, BCS och CNS presenteras i tabell 1.

3.3 Parametrar för vätskebalans

Från de båda provtagningsomgångarna (före samt efter tre veckors behandling) togs blodprover som analyserades för HCT, TP och osmolalitet.

Analys av HCT utfördes på helblod med hjälp av en Hettich haematokrit 210-centrifug. Två mikrohematokritrör fylldes från blodprovsvör med EDTA-tillsats och centrifugerades i fem minuter (130 RPM). Medelvärdet från avläsningen av respektive mikrohematokritrör användes för analys.

Analys av TP utfördes vid klinisk kemiska laboratoriet vid SLU med hjälp av ett automatiskt kliniskt kemiskt analysinstrument, Beckman Coulter DxC 700AU med reagens från Beckman Coulter (Indianapolis, Indiana, USA).

Osmolalitet analyserades med hjälp av en Löser™ Freezing Point Osmometer TYP 15. 100 µL litiumheparinplasma pipetterades till ett eppendorfrör som kopplades på osmometerns mät huvud. Osmometern kylde plasman till dess fryspunkt och genom detta erhöles ett värde på lösningens osmolalitet. Efter 10 provomgångar kalibrerades osmometern genom att köra en omgång med destillerat vatten.

3.4 Statistiska analyser

De statistiska analyserna utfördes i programmet JMP Pro 16.0. Hästarnas basdata för parametrarna kön, ålder, BCS, CNS, eventuell tidigare fång, HCT, TP och osmolalitet jämfördes mellan grupperna med hjälp av en ANOVA eller ett Chi-Squaretest. Den procentuella viktförändringen samt förändring i koncentration av HCT (Δ HCT), TP (Δ TP) och osmolalitet (Δ osmolalitet) mellan provtagningsomgångarna beräknades. De fyra parametrarna (viktförändring i %, Δ HCT, Δ TP och Δ osmolalitet) jämfördes sedan mellan behandlingsgrupperna (placebo, 0,6 mg kanagliflozin/kg och 1,2 mg kanagliflozin/kg) med hjälp av en ANOVA. Normalfördelning av data baserades på utseende på "residual normal quantile plots".

4. Resultat

4.1 Hästar

Alla inkluderade hästar genomförde hela studien och inga hästar visade tecken på biverkningar under behandlingsperioden. Hästarna i placebogrupperna var äldst men det var ingen statistisk skillnad i ålder mellan grupperna. Grupperna skiljde sig inte heller gällande kön, ålder, vikt, BCS, CNS och eventuell tidigare förekomst av fång (tabell 1). Det fanns inte heller någon statistisk skillnad mellan grupperna med avseende på basvärden för HCT, TP och osmolalitet. I grupperna var följande raser representerade: connemara, gotlandsruss, holländskt halvblod, islandshäst, korsningsponny, lusitano, shetlandspanny, welsh mountain och welshponny.

Tabell 1. Basdata för de hästar som ingick i studien inkluderande kön, eventuell tidigare förekomst av fång samt medelvärde och standardavvikelse för hästarnas ålder, vikt, BCS, CNS, HCT, TP och osmolalitet.

| | Placebo (n = 5) | 0,6 mg/kg (n = 5) | 1,2 mg/kg (n = 5) | P-värde |
|-----------------------|-----------------|-------------------|-------------------|---------|
| Kön (sto/valack) | 3/2 | 4/1 | 2/3 | 0,42 |
| Fång (ja/nej) | 4/1 | 5/0 | 4/1 | 0,41 |
| Ålder (år) | 17,4 ± 3,4 | 9,4 ± 5,5 | 14,2 ± 3,2 | 0,06 |
| Vikt (kg) | 287,5 ± 102,3 | 367,7 ± 140,1 | 345,9 ± 74,1 | 0,57 |
| BCS (1-9) | 7,4 ± 0,7 | 7,6 ± 0,4 | 6,6 ± 1,1 | 0,22 |
| CNS (0-5) | 3,7 ± 0,6 | 3,9 ± 0,2 | 3,3 ± 0,5 | 0,22 |
| HCT (L/L) | 32,7 ± 2,2 | 32,7 ± 2,0 | 30,3 ± 2,3 | 0,27 |
| TP (g/L) | 62,6 ± 2,9 | 59,8 ± 4,5 | 65 ± 3,7 | 0,19 |
| Osmolalitet (mOsm/kg) | 281,4 ± 4,8 | 277,4 ± 4,0 | 281 ± 4,4 | 0,40 |

4.2 Viktförändring

De hästar som behandlades med kanagliflozin uppvisade en viktnedgång under behandlingstiden (tabell 2). Det fanns en övergripande effekt av behandling för parametern procentuell viktnedgång ($P = 0,0003$), där statistiska skillnader identifierades mellan kanagliflozinbehandlade (0,6 mg/kg samt 1,2 mg/kg) hästar och placebo ($P \leq 0,0018$), men det var ingen skillnad mellan de två olika doserna av kanagliflozin ($P = 0,62$).

4.3 Parametrar för vätskebalans

Förändringar i HCT, TP och osmolalitet redovisas som Δ HCT, Δ TP och Δ osmolalitet i tabell 2. Det var ingen statistisk skillnad gällande Δ HCT, Δ TP eller Δ osmolalitet mellan provtagningsomgångarna, således har tre veckors behandling med kanagliflozin inte orsakat någon förändring med avseende på dessa parametrar.

Tabell 2. Hästarnas procentuella viktförändring, Δ HCT, Δ TP och Δ osmolalitet mellan provtagningar utförda före och efter tre veckors behandling med kanagliflozin (0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg), alternativt placebo.

| | Placebo (n = 5) | 0,6 mg/kg (n = 5) | 1,2 mg/kg (n = 5) | P-värde |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------|
| Viktförändring (%) | 0,52 ^a | -2,96 ^b | -3,7 ^b | 0,0003 |
| Δ HCT (L/L) | -1,46 | 0,1 | -0,3 | 0,47 |
| Δ TP (g/L) | 0,46 | 2,36 | 2,92 | 0,36 |
| Δ Osmolalitet (mOsm/kg) | -0,4 | 2,8 | 2 | 0,58 |

^{a, b} indikerar statistisk skillnad mellan grupperna.

5. Diskussion

I denna studie undersöktes om behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin under tre veckors tid gav upphov till viktminskning samt påverkade vätskebalansen. Resultatet visade att både de hästar som behandlats med 0,6 mg/kg kanagliflozin och 1,2 mg/kg kanagliflozin uppvisade en signifikant minskning av kroppsvikten jämfört med placebogruppen. Det var ingen statistisk skillnad mellan de två olika doserna. Tre veckors behandling med kanagliflozin påverkade inte parametrarna HCT, TP eller osmolalitet och inga hästar uppvisade några kliniska tecken på dehydrering under behandlingstiden. Med avseende på dessa resultat kunde ingen påverkan på de behandlade hästarnas vätskebalans påvisas. Det är därmed sannolikt att hästarnas viktning är orsakad av negativ energibalans till följd av ökad glukosutsöndring via njurarna snarare än vätskeförluster. Då kanagliflozins farmakokinetik och farmakodynamik inte har utvärderats hos häst är de två doserna och behandlingsintervallet baserade på en pilotstudie samt klinisk erfarenhet.

5.1 Viktning vid läkemedelsbehandling

De kanagliflozinbehandlade hästarnas viktning överensstämmer med studien av Lindåse *et al.* (2023) där tre veckors behandling med kanagliflozin gav upphov till en genomsnittlig minskning av kroppsvikten med 11,1 kg jämfört med placebogruppen. Även Sundra *et al.* (2022) påvisade en viktning med i genomsnitt 16 kg eller 6 % efter 30 dagars behandling med ertugliflozin. Människor behandlade med SGLT2-hämmare går ned i vikt, men viktningen är mindre uttalad än vad som förväntas efter beräkning av det kaloriunderskott behandlingen orsakar (Janež & Fioretto, 2021). Denna diskrepans bedöms vara orsakad av kompensatorisk hyperfagi. Det är möjligt att viktminskningen hos häst kan vara mer uttalad jämfört med hos människa då hästars foderintag kontrolleras av deras ägare.

Genom att kombinera SGLT2-hämmare med glukagonlik peptid-1-receptor (GLP-1) analoger erhålls en mer markant viktning hos människor (Pereira & Eriksson, 2019). SGLT2-hämmare ger hos människor upphov till en viktminskning med 1,5–2 kg i genomsnitt, medan SGLT2-hämmare i kombination med GLP-1 analoger ger en genomsnittlig viktning med 3–5 kg (Pereira & Eriksson, 2019; Lundkvist *et al.*, 2017; Haddad *et al.*, 2023). GLP-1 analoger är diabetesläkemedel som ökar den postprandiella insulinfrisättningen, vilket förhindrar hyperglykemi, och därmed skulle de möjligen kunna förvärra postprandiell hyperinsulinemi hos hästar med EMS (Stefanovski *et al.*, 2022). Andra effekter av GLP-1 analoger hos människor inkluderar försenad tömning av magsäcken, ökad mättnadskänsla, minskad glukos-

absorption från mag-tarmkanalen och minskad endogen glukosproduktion, vilket leder till ökad insulinsensitivitet och viktminskning (Bunck *et al.*, 2011; Sabouret *et al.*, 2023; Shaefer *et al.*, 2015). I en mindre studie inkluderande sex hästar sågs minskad insulinrespons efter ett OGT vid giva av en subkutan injektion med GLP-1 analogen exantid (Stefanovski *et al.*, 2022). Huruvida viktminskning inducerades undersöktes inte i studien. Det saknas i dagsläget kunskap angående om en kombination av SGLT2-hämmare och en GLP-1 analog kan vara fördelaktigt ur perspektivet att inducera viktminskning hos överviktiga hästar med ID.

Behandling med SGLT2-hämmaren dapagliflozin i kombination med metformin hos människor under två års tid gav en viktne­dgång med 4,5 kg medan metformin i kombination med placebo gav en viktminskning med 2,1 kg (Bolinder *et al.*, 2013). Metformin minskar den enterala absorptionen av glukos och sänker därmed blodglukosnivån (Durham *et al.*, 2019). Läkemedlet har dock dålig biotillgänglighet hos häst och den systemiska insulinsensitiviteten påverkas inte (Hustace 2009; Tinworth *et al.*, 2009). Den postprandiella insulinfrisättningen påverkas inte heller av en giva av metformin jämfört med placebo (Colmer *et al.*, 2024) Ingen vikt­förändring sågs hos ponnyer med IR efter 21 dagars behandling med metformin (Tinworth *et al.*, 2012).

Ytterligare ett humant diabetesläkemedel, pioglitazon, har utvärderats som behandling till hästar med EMS (Legere *et al.*, 2019). Hästarna i studien fick efter 28 dagars behandling sänkta postprandiella insulinkoncentrationer, men kroppsvikten minskade inte. Läkemedlet är dock troligen för kostsamt för att i praktiken vara relevant som behandling till häst. Levotyroxin kan ges i kombination med foder- och skötselåtgärder för att påskynda viktminskning hos hästar genom att öka metabolismen (Durham *et al.*, 2019). Studier indikerar att läkemedlet minskar fettinlagringen i nackregionen och ökar insulinsensitiviteten (Frank *et al.*, 2008; Chameroy *et al.*, 2010). Levotyroxin är registrerat för användning till häst i USA men inte i Europa (Durham *et al.*, 2019)

Det finns ett stort behov att utveckla verksamma behandlingsalternativ till hästar med grav insulindysreglering som får upprepade fånganfall trots foder- och skötselåtgärder. De initiala resultaten vid behandling med SGLT2-hämmare till häst är lovande med avseende på både sänkta postprandiella insulinnivåer och låg grad biverkningar (Lindåse *et al.*, 2023; Sundra *et al.*, 2022; Meier *et al.*, 2018). Då många hästar med EMS är överviktiga är viktne­dgång en positiv effekt av behandlingen. Fetma kan inducera ett proinflammatoriskt tillstånd och förvärra ID (Manfredi *et al.*, 2022; Selim *et al.*, 2015). I dagsläget är det endast SGLT2-hämmare som är ett tillgängligt och effektivt behandlingsalternativ för att inducera viktminskning hos överviktiga hästar med ID. Hur kroppsvikten påverkas vid långtidsbehandling med SGLT2-hämmare hos häst är dock ännu ej utvärderat. Det

behövs även undersökas om det kan vara fördelaktigt att kombinera SGLT2-hämmare med en GLP-1 analog med syftet att behandla övervikt hos hästar med ID. För att undvika att normalviktiga hästar med EMS som behandlas med SGLT2-hämmare blir underviktiga kan de eventuellt komma att behöva en ökad fodergiva.

5.2 Påverkan på vätskebalansen

Hästarna i studien hade ingen påverkan på parametrarna HCT, TP eller osmolalitet efter tre veckors behandling med kanagliflozin, vilket överensstämmer med resultat från en studie av Meier *et al.* (2018) där ingen påverkan på HCT eller TP sågs vid behandling med velagliflozin. Inga hästar i denna studie såväl som i studierna av Meier *et al.* (2018) och Lindåse *et al.* (2023) hade några kliniska tecken på dehydrering vid uppföljande undersökning. I studien av Sundra *et al.* (2022) rapporterade 19 % av hästägarna att deras häst uppvisade polyuri och polydipsi, men hur omfattande polyurin och polydipsin var beskrivs inte. Vid klinisk undersökning hade inte heller de hästarna några kliniska tecken på dehydrering. Som tidigare nämnt är korrelationen mellan kliniska tecken på dehydrering hos häst och hästens faktiska grad av dehydrering dålig (Crabtree & Epstein, 2021), men parametrarna vid blodprov talar för att behandling inte orsakar någon påverkan på vätskebalansen.

Humanstudier har påvisat en ökad utsöndring av urin de första dagarna efter insatt behandling med SGLT2-hämmare (Tang *et al.*, 2022). Även ökning av HCT har observerats (Sono & Goto, 2019). Denna diuretiska effekt verkar dock vara övergående och avta efter några veckors behandling (Tang *et al.*, 2022). Hos människor med DMT2 har dock en fortsatt ökning av HCT påvisats och denna har kunnat härledas till reversering av njurskador (Ekanayake & Mudaliar, 2023). Människor med DMT2 drabbas ofta av njurskador bland annat till följd av hyperglykemi (Quazi *et al.*, 2022). Det är dock relativt ovanligt med hyperglykemi hos hästar med EMS eftersom deras β -celler vanligen kan upprätthålla insulinproduktionen under lång tid (Reed *et al.*, 2018). Hypotetiskt kan det därför vara mindre sannolikt att hästar med EMS drabbas av kronisk njursjukdom jämfört med människor med DMT2. Hur HCT påverkas av långtidsbehandling med SGLT2-hämmare har inte utvärderats hos häst, men möjligen ses inte samma ökning som hos människa eftersom njurfunktionen eventuellt inte förbättras i samma utsträckning.

Det förekommer att hästar får akuta njurskador till följd av behandling med NSAIDs och dessa preparat är vanliga vid behandling av fång (Hopster & Driessen, 2021). Det har diskuterats om insättning av SGLT2-hämmare predisponerar för akuta njurskador på grund av läkemedlets diuretiska effekt, men ingen sådan

association har påvisats hos människa (Çöpür *et al.*, 2022). Det är dock inte fastställt på humansidan huruvida det finns eventuella risker med att kombinera SGLT2-hämmare med NSAIDs och eftersom dessa läkemedel används frekvent vid behandling av fånghästar finns det även ett behov att undersöka detta hos häst. Det behövs även utföras mätningar av urinvolymen hos häst för att undersöka i vilken utsträckning SGLT2-hämmare orsakar diures samt analysera urinens innehåll med avseende på bland annat glukos.

Även om hästar med EMS inte drabbas av kardiovaskulära komplikationer i samma utsträckning som människor med DMT2 har vissa sådana tecken, om än lindriga, observerats. Exempelvis sågs ingen sänkning av blodtrycket vid insulininfusion hos hästar med EMS (Nostell *et al.*, 2019). SGLT2-hämmare sänker blodtrycket hos människor genom att orsaka viktninskning, men största effekten sker via bland annat förbättrad njurfunktion och minskad arteriell stelhet (Rajeew *et al.*, 2015; Cheney *et al.*, 2014). Hur behandling med SGLT2-hämmare påverkar blodtrycket hos häst har ännu inte utvärderats.

5.3 Konklusion

Sammanfattningsvis finns det ett stort behov av att utveckla behandlingsalternativ för hästar med EMS som får upprepade fånganfall trots foder- och skötselåtgärder. Kanagliflozin har stor potential att motverka fånganfall genom att sänka post-randiella insulinkoncentrationer och utifrån de studier som hittills genomförts verkar läkemedlet ha en låg biverkningsgrad. Mer forskning behövs dock, bland annat bör läkemedlets farmakokinetik och farmakodynamik utvärderas hos häst. Även urinanalyser och blodtrycksmätningar är av intresse. Resultatet av denna studie indikerar att korttidsbehandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin hos hästar med EMS leder till viktninskning utan påverkan på vätskebalansen.

Referenser

- Asplin, K.E., Sillence, M.N., Pollitt, C.C. & McGowan C.M. (2007). Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *The Veterinary Journal*. 174 (3): 530-535. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.07.003>
- Ball, S.G. (2007). Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. *Annals of Clinical Biochemistry*, 44 (5), 417–431. <https://doi.org/10.1258/000456307781646030>
- 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>
- Bamgboye, A.O., Oni, I.O. & Collier, A. (2020). Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77 (5), 651–657. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03051-3>
- Box, J.R., McGowan, C., Raekallio, M., Mykkänen, A., Carslake, H. & Karikoski, N. (2020). Insulin dysregulation in a population of Finnhorses and associated phenotypic markers of obesity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(4), 1599–1605. <https://doi.org/10.1111/jvim.15782>
- Bonelli, F., Sgorbini, M., Meucci, V., Sighieri, C. & Baragli, P. (2017). How swimming affects plasma insulin and glucose concentration in Thoroughbreds: A pilot study. *Veterinary Journal*, 226, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.06.006>
- Bunck, M.C., Corner, A.H., Eliasson, B., Heine, R.J., Shaginian, R.M., Taskinen, M., Smith, U., Yki-Järvinen, H. & Diamant, M. (2011). Effects of exenatide on measures of B-cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34 (9), 2041–2047. <https://doi.org/10.2337/dc11-0291>
- Burke, K.R., Schumacher, C. & Harpe, S.E. (2016). SGLT2 Inhibitors: A systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37 (2), 187–194. <https://doi.org/10.1002/phar.1881>
- Burns, T.A., Watts, M., Weber, P., McCutcheon, L.J., Geor, R.J. & Belknap, J.K. (2012). Distribution of insulin receptor and insulin-like growth factor-1 receptor in the digital

- laminae of mixed-breed ponies: An immunohistochemical study. *Equine Veterinary Journal*, 45(3), 326–332. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00631.x>
- Carluccio, E., Biagioli, P., Reboldi, G., Mengoni, A., Lauciello, R., Zuchi, C., D’Addario, S., Bardelli, G. & Ambrosio, G. (2023). Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies. *Cardiovascular Diabetology*, 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01970-w>
- Carlson, C.J. & Santamarina, M.L. (2016). Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15 (10), 1401–1412. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1216100>
- 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>
- Chameroy, K., Frank, N. & Elliott, S. (2010). Effects of levothyroxine sodium on body condition, blood measures of metabolic status, and glucose dynamics in horses with equine metabolic syndrome (EMS). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 780. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.1.76>
- Chen, J.S., Sabir, S. & Al Khalili, Y. *Physiology, Osmoregulation and Excretion* (2023). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541108/>
- Cherney, D.Z.I., Perkins, B.A., Soleymanlou, N., Har, R., Fagan, N., Johansen, O.E., Woerle, H.-J., Von Eynatten, M. & Broedl, U.C. (2014). The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 13 (1), 28. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-28>
- Chow, E., Clement, S. & Garg, R. (2023). Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 11 (5), e003666. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2023-003666>
- Crabtree, N.E. & Epstein, K.L. (2021). Current concepts in fluid therapy in horses. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.648774>
- Colmer, S., Adams, A.A., Adam, E., Miller, R.G., Stefanovski, D., Kulp, J.L. & Van Eps, A.W. (2024). The effect of pre-dosing with metformin on the insulin response to oral sugar in insulin-dysregulated horses. *Equine Veterinary Journal*, 56, 318-325. <https://doi.org/10.1111/evj.13979>
- Çöpür, S., Yıldız, A., Basile, C., Tuttle, K.R. & Kanbay, M. (2022). Is there any robust evidence showing that SGLT2 inhibitor use predisposes to acute kidney injury? *Journal of Nephrology*, 36(1), 31–43. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01422-w>
- D’Fonseca, N.M.M., Beukers, M., Wijnberg, I.D., De Solís, C.N., De Ruijter-Villani, M., Van Doorn, D.A., Stout, T.A.E. & Roelfsema, E. (2021). Effect of a long-term

- high-energy diet on cardiovascular parameters in Shetland pony mares. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35 (5), 2427–2436. <https://doi.org/10.1111/jvim.16229>
- De Laat, M.A., McGowan, C.M., Sillence, M.N. & Pollitt, C.C. (2010). Equine laminitis: induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal*. 42 (2): 129-135. <https://doi.org/10.2746/042516409X475779>
- 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*. 310 (1): E61-72. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00362.2015>
- 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 (3): 317-322 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.07.007>
- Delanaye, P. & Scheen, A. (2021). The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: A comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes & Metabolism*, 47 (6), 101285. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101285>
- 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 37 syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33 (2), 335-349. <https://doi.org/10.1111/jvim.15423>
- Ekanayake, P. & Mudaliar, S. (2023). Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors - Hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia? *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 17 (2), 102702. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102702>
- Fathi, A., Vickneson, K. & Singh, J. (2020). SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Failure Reviews*, 26 (3), 623–642. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10038-w>
- Fielding, C.L. (2018). Practical fluid therapy and treatment modalities for field conditions for horses and foals with gastrointestinal problems. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 34 (1), 155–168. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2017.11.013>
- Fitzgerald, D. M., Anderson, S., Sillence, M. N. De Laat, M. A. (2019). The cresty neck score is an independent predictor of insulin dysregulation in ponies. *PloS One*, 14(7), e0220203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220203>
- Frank, N., Elliott, S.B. & Boston, R.C. (2008). Effects of long-term oral administration of levothyroxine sodium on glucose dynamics in healthy adult horses. *American Journal of Veterinary Research*, 69 (1), 76–81. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.1.76>
- Furtado, T., Perkins, E., Pinchbeck, G., McGowan, C., Watkins, F. & Christley, R.M. (2020). Exploring horse owners’ understanding of obese body condition and weight

- management in UK leisure horses. *Equine Veterinary Journal*, 53(4), 752–762.
<https://doi.org/10.1111/evj.13360>
- Gehlen, H., Oeser, S. & Trachsel, D.S. (2022). Preliminary assessment of left ventricular function by tissue Doppler imaging and two-dimensional speckle tracking echocardiography in horses with equine metabolic syndrome. *Pferdeheilkunde*, 38 (4), 343–354. <https://doi.org/10.21836/pem20220404>
- Gerich, J.E. (2010). Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine*, 27(2), 136–142. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>
- Ghanim, H., Abuaysheh, S., Hejna, J., Green, K., Batra, M., Makdissi, A., Chaudhuri, A. & Dandona, P. (2020). Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105 (4), e1056–e1063. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa057>
- Goldenberg, R., Berard, L., Cheng, A., Gilbert, J., Verma, S., Woo, V. & Yale, J. (2016). SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: Clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clinical Therapeutics*, 38 (12), 2654–2664.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
- Haddad, F., Dokmak, G., Bader, M. & Karaman, R. (2023). A comprehensive review on weight loss associated with anti-diabetic medications. *Life*, 13 (4), 1012. <https://doi.org/10.3390/life13041012>
- Heliczner, N., Gerber, V., Bruckmaier, R., van der Kolk, J.H. & de Solis, C.N. (2017). Cardiovascular findings in ponies with equine metabolic syndrome. *Pferdeheilkunde*. 33 (4): 411–412. <https://doi.org/10.2460/javma.250.9.1027>
- Heerspink, H.J.L., De Zeeuw, D., Wie, L., Leslie, B.R. & List, J.F. (2013). Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15 (9), 853–862. <https://doi.org/10.1111/dom.12127>
- Henneke, 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>
- Holst, J.J., Vilsbøll, T. & Deacon, C.F. (2009). The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 297 (1–2), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012>
- Hopster, K. & Driessen, B. (2021). Pharmacology of the equine foot. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 37 (3), 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2021.08.004>
- Hou, Y., Zheng, C.M., Yen, T.H. & Lu, K.C. (2020). Molecular mechanisms of SGLT2 inhibitor on cardiorenal protection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (21), 7833. <https://doi.org/10.3390/ijms21217833>

- 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>
- Iqbal, N., Ambery, P., Logue, J., Mallappa, A. & Sjöström, C.D. (2023). Perspectives in weight control in diabetes – SGLT2 inhibitors and GLP-1–glucagon dual agonism. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 199, 110669. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110669>
- Johnson, P. J., Wiedmeyer, C.E., LaCarrubba, A. M., Ganjam, V. & Messer, N.T. (2010). Laminitis and the equine metabolic syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 26(2), 239–255. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.04.004>
- Jones, E., Viñuela-Fernández, I., Eager, R.A., Delaney, A., Anderson, H., Patel, A., Robertson, D.C., Allchorne, A., Sirinathsinghji, E.C., Milne, E.M., MacIntyre, N., Shaw, D.J., Waran, N.K., Mayhew, J. & Fleetwood-Walker, S.M. (2007). Neuropathic changes in equine laminitis pain. *PAIN*, 132(3), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.035>
- Karikoski, N.P., Horn, I., McGowan, T.W. & McGowan, C.M. (2011). The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital. *Domestic Animal Endocrinology*. 41 (3): 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.05.004>
- 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. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i4.14>
- Kellon, E. & Gustafson, K.M. (2023). Hypertriglyceridemia in equines with refractory hyperinsulinemia treated with SGLT2 inhibitors. *Open Veterinary Journal*, 13 (3), 365. <https://doi.org/10.5455/ovj.2023.v13.i3.14>
- Koh, E.S., Kim, G.-H. & Chung, S. (2023). Intrarenal mechanisms of Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitors on tubuloglomerular feedback and natriuresis. *Endocrinology and Metabolism*, 38 (4), 359–372. <https://doi.org/10.3803/enm.2023.1764>
- Lane, H., Burns, T.A., Hegedus, O.C., Watts, M., Weber, P., Woltman, K.A., Geor, R.J, McCutcheon, L.J., Eades, S.C., Mathes, L.E. & Belknap, J.K. (2017). Lamellar events related to insulin-like growth factor-1 receptor signalling in two models relevant to endocrinopathic laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 49(5), 643–654. <https://doi.org/10.1111/evj.12663>
- 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: 102797–102797. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102797>

- Lewis, S.L., Holl, H.M., Streeter, C., Posbergh, C., Schanbacher, B.J., Place, N.J., Mallicote, M.F., Long, M.T. & Brooks, S.A. (2017). Genomewide association study reveals a risk locus for equine metabolic syndrome in the Arabian horse. *Journal of Animal Science*, 95(3), 1071–1079. <https://doi.org/10.2527/jas.2016.1221>
- Liburt, N.R., Fugaro, M.N., Wunderlich, E., Zambito, J.L., Horohov, D.W., Betancourt, A., Boston, R.C., McKeever, K.H. & Geor, R.J. (2011). The effect of exercise training on insulin sensitivity and fat and muscle tissue cytokine profiles of old and young Standardbred mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 31 (5–6), 237–238. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2011.03.034>
- Lindinger, M.I. (2022). Oral electrolyte and water supplementation in horses. *Veterinary Sciences*, 9 (11), 626. <https://doi.org/10.3390/vetsci9110626>
- 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 (Suppl 1): 64. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0246-z>
- Lundkvist, P., Pereira, M.J., Katsogiannos, P., Sjöström, C.D., Johnsson, E. & Eriksson, J.W. (2017). Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19 (9), 1276–1288. <https://doi.org/10.1111/dom.12954>
- Lyu, B., Grams, M.E., Inker, L.A., Chang, A.R., Selvin, E. & Shin, J. (2022). Weight changes following antidiabetic medication use: Real-world evidence from health system data. *Obesity Science & Practice*, 8 (5), 657–669. <https://doi.org/10.1002/osp4.600>
- Manfredi, J.M., Jacob, S., Boger, B.L. & Norton, E. (2022). A one-health approach to identifying and mitigating the impact of endocrine disorders on human and equine athletes. *American Journal of Veterinary Research*, 1–15. <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.11.0194>
- Martinez, R.A., Al-Jobori, H., Ali, A.M., Adams, J.M., Abdul-Ghani, M., Triplitt, C. & Cersósimo, E. (2018). Endogenous glucose production and hormonal changes in response to canagliflozin and liraglutide combination therapy. *Diabetes*, 67 (6), 1182–1189. <https://doi.org/10.2337/db17-1278>
- Masuda, T., Muto, S., Fukuda, K., Watanabe, M., Ohara, K., Koepsell, H., Vallon, V. & Nagata, D. (2020). Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin-induced water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiological Reports*, 8(2). <https://doi.org/10.14814/phy2.14360>
- McCutcheon, L.J. & Geor, R.J. (1998). Sweating: fluid and ion losses and replacement. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 14 (1), 75–95. [https://doi.org/10.1016/s0749-0739\(17\)30213-4](https://doi.org/10.1016/s0749-0739(17)30213-4)

- McCutcheon, L.J. & Geor, R.J. (2014). Thermoregulation and exercise-associated heat illnesses. In: *Elsevier eBooks*. 901–918. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-4771-8.00041-7>
- McGowan, C. (2010). Endocrinopathic laminitis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 26(2), 233–237. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.04.009>
- 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>
- Müller, C.E., Nostell, K. & Bröjer, J. (2016). Methods for reduction of water soluble carbohydrate content in grass forages for horses. *Livestock Science*, 186, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.06.011>
- Najem, O., Shah, M.M. & De Jesus, O. *Serum Osmolality* (2022). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567764/>
- Norton, E., Schultz, N., Rendahl, A., McFarlane, D., Geor, R.J., Mickelson, J.R. & McCue, M.E. (2018). Heritability of metabolic traits associated with equine metabolic syndrome in Welsh ponies and Morgan horses. *Equine Veterinary Journal*, 51 (4), 475–480. <https://doi.org/10.1111/evj.13053>
- Nostell, K., Lindåse, S., Edberg, H. & Bröjer, J. (2019). The effect of insulin infusion on heart rate and systemic blood pressure in horses with equine metabolic syndrome. *Equine Veterinary Journal*, 51 (6), 733–737. <https://doi.org/10.1111/evj.13110>
- Patterson-Kane, J.C., Karikoski, N.P. & McGowan, C.M. (2018). Paradigm shifts in understanding equine laminitis. *The Veterinary Journal*. 231: 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.11.011>
- Pereira, M.J. & Eriksson, J.W. (2019). Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs*, 79 (3), 219–230. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1057-0>
- Perkovic, V., Jardine, M., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H.J.L., Charytan, D.M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G.L., Bull, S., Cannon, C.P., Capuano, G., Chu, P.-L., De Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D.C., Yavin, Y., Zhang, H., Zinman, B., Meininger, G., Brenner, B.M. & Mahaffey, K.W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 380 (24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>
- Qazi, M., Sawaf, H., Ismail, J., Qazi, H. & Vachharajani, T.J. (2022). Pathophysiology of diabetic kidney Disease. *European Medical Journal*, 102–113. <https://doi.org/10.33590/emjnephrol/22-00060>

- Ragno, V. M., Zello, G. A., Klein, C. D. & Montgomery, J. B. (2019). From Table to Stable: A comparative review of selected aspects of human and equine metabolic syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*, 79, 131–138.
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.06.003>
- Rajeev, S.P., Cuthbertson, D.J. & Wilding, J. (2015). Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18 (2), 125–134. <https://doi.org/10.1111/dom.12578>
- Raven, L.M., Muir, C.A. & Greenfield, J.R. (2023). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor-induced ketoacidosis is unlikely in patients without diabetes. *Medical Journal of Australia*, 219 (7), 293–294. <https://doi.org/10.5694/mja2.52067>
- Reed, S.M., Bayly, W.M. & Sellon, D.C. (2018). Disorders of the endocrine system. In: *Elsevier eBooks*. 1029–1138. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-44329-6.00016-4>
- Rendle, D., Rutledge, F., Hughes, K., Heller, J. & Durham, A.E. (2013). Effects of metformin hydrochloride on blood glucose and insulin responses to oral dextrose in horses. *Equine Veterinary Journal*, 45 (6), 751–754. <https://doi.org/10.1111/evj.12068>
- Ringmark, S., Connysson, M., Arvidsson, K., Segerkvist, A.J. & Müller, C.E. *Vallfoder till hästar ur ett utfodringsperspektiv – en kunskapssammanställning från 1903-2022*. (2023). Sveriges lantbruksuniversitet, SLU. Institutionen för husdjurens utfodring och vård. <https://www.slu.se/globalassets/ew/org/inst/huv/publikationer/rapport-308-vallfoder-till-hastar-ur-ett-utfodringsperspektiv-slutversion-230228.pdf>
- Röder, P.V., Bingbing, W., Yxian, L. & Weiping, H. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine*. 48 (3): e219. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.6>
- Sabouret, P., Ecarnot, F., De Rosa, S. & Ray, K.K. (2023). What about glucagon-like peptide-1 receptor agonist for all? Recent data and perspectives. *European Heart Journal*, 44 (43), 4499–4502. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad632>
- Schott, H.C. (2006). Fluid Therapy: a primer for students, technicians, and veterinarians in equine practice. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 22 (1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2005.12.021>
- Schuver, A., Frank, N., Chameroy, K.A. & Elliott, S.B. (2014). Assessment of insulin and glucose dynamics by using an oral sugar test in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 34 (4): 465–470. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.09.006>
- Selim, S., Elo, K., Jaakkola, S., Karikoski, N., Boston, R., Reilas, T., Särkijärvi, S., Saastamoinen, M. & Kokkonen, T. (2015). Relationships among body condition, insulin resistance and subcutaneous adipose tissue gene expression during the grazing season in mares. *PLoS One*, 10 (5), e0125968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125968>
- Shaefer, C.F., Kushner, P. & Aguilar, R. (2015). User’s guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists. *Postgraduate Medicine*, 127 (8), 818–826. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1090295>

- Stefanovski, D., Robinson, M.A. & Van Eps, A.W. (2022). Effect of a GLP-1 mimetic on the insulin response to oral sugar testing in horses. *BMC Veterinary Research*, 18 (1). <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03394-2>
- Sundra, T., Kelty, E. & Rendle, D. (2022). Preliminary observations on the use of ertugliflozin in the management of hyperinsulinaemia and laminitis in 51 horses: A case series. *Equine Veterinary Education*, 35 (6), 311–320. <https://doi.org/10.1111/eve.13738>
- Sundra, T., Lester, G. D., Rossi, G. & Rendle, D. (2023). Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in horses—Magic bullet or latest fad? *Equine Veterinary Journal*, 55(4), 559–562. <https://doi.org/10.1111/evj.13944>
- Szalat, A., Perlman, A., Muszkat, M., Khamaisi, M., Abassi, Z. & Heyman, S.N. (2017). Can SGLT2 inhibitors cause acute renal failure? Plausible role for altered glomerular hemodynamics and medullary hypoxia. *Drug Safety*, 41(3), 239–252. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0602-6>
- Szekeres, Z., Tóth, K. & Szabados, E. (2021). The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism. *Metabolites*, 11 (2), 87. <https://doi.org/10.3390/metabo11020087>
- Tang, J., Ye, L., Yan, Q., Zhang, X. & Wang, L. (2022). Effects of Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibitors on water and sodium metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.800490>
- 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>
- Tinworth, K.D., Boston, R., Harris, P.A., Sillence, M.N., Raidal, S. & Noble, G. (2012). The effect of oral metformin on insulin sensitivity in insulin-resistant ponies. *Veterinary Journal*, 191 (1), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.01.015>
- Truelsen Lindåse, S. (2017). *Insulin sensitivity and postprandial insulin response in equines*. Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:slu:epsilon-e-4457>
- Wanner, C., Inzucchi, S.E., Lachin, J.M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O.E., Woerle, H.J., Broedl, U.C. & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 375 (4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1515920>
- Zelniker, T.A., Wiviott, S.D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E.L., Bonaca, M.P., Mosenzon, O., Kato, E., Furtado, R.H.M., Bhatt, D.L., Leiter, L.A., McGuire, D.K., Wilding, J. & Sabatine, M.S. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*, 393 (10166), 31–39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32590-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32590-x)

Populärvetenskaplig sammanfattning

Ekvint metabolt syndrom, även kallat EMS, är en vanlig hormonell sjukdom som främst drabbar ponnyraser och hästar som lätt går upp i vikt. Sjukdomen innefattar en nedsatt förmåga att reglera insulinnivån i kroppen och vid EMS ses vanligen höga insulinnivåer i blodet. Insulin är ett hormon som frisätts från bukspottskörteln när blodglukosnivån ökar, vilket sker efter intag av mat. Insulin möjliggör transport av glukos från blodet till bland annat muskler, vilket förser dem med energi och leder till att för höga blodglukosnivåer undviks. Hästars bukspottskörtel har god förmåga att producera insulin under lång tid, medan den hos människa snabbare blir uttröttad, vilket leder till diabetes mellitus typ 2 (DMT2). På grund av bukspottskörtelns höga kapacitet är det ovanligt att hästar drabbas av DMT2. De höga insulinnivåerna orsakar dock andra problem hos hästar; det är vanligt att de får hovsjukdomen fång där stödjevåvaden i hoven blir inflammerad. Exakt hur höga insulinnivåer orsakar fång är dock ännu inte fastställt. Fång är en smärtsam sjukdom och orsakar stort lidande hos ett betydande antal hästar. EMS behandlas i dagsläget med foder- och skötselåtgärder, bland annat är det viktigt att fodra med ett grovfoder innehållande en låg sockerhalt. Förhoppningen är att en låg sockerhalt i fodret ger en mindre ökning av blodglukos och därmed en lägre frisättning av insulin. Det finns dock många hästar som får fång trots dessa åtgärder och för att hjälpa dessa hästar behövs andra behandlingsalternativ.

Det pågår studier som utreder om SGLT2-hämmare kan vara ett behandlingsalternativ till hästar med EMS. Dessa läkemedel används som behandling mot DMT2 hos människor och fungerar genom att påverka njurarna så att mer glukos och natrium utsöndras till urinen. Detta leder till minskade blodglukos- och insulinnivåer och på så sätt kan fång förhindras. När mer glukos och natrium utsöndras kommer även mer vatten följa med till urinen, vilket leder till att läkemedlen verkar vätskedrivande. Både hos människor och häst har viktnedgång vid behandling med SGLT2-hämmare observerats, varpå det är av betydelse att undersöka om viktnedgången är orsakad av vätskeförluster eller ett kaloriunderskott till följd av glukosutsöndringen. Hos människor verkar den vätskedrivande effekten avta efter några veckors behandling med SGLT2-hämmare och därmed har det fastställts att viktnedgången är orsakad av kaloriunderskott.

I denna studie ingick 15 privatägda hästar och de delades in i tre grupper med fem hästar i varje grupp. I två grupper behandlades hästarna med SGLT2-hämmaren kanagliflozin, där den ena gruppen fick en lägre dos och den andra gruppen en högre. Den sista gruppen behandlades med placebo. Hästarna behandlades i hemmiljö under tre veckors tid och före och efter behandlingen genomgick de olika provtagningar vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU). Resultatet visade att de hästar som behandlades med kanagliflozin gick ner i vikt under behandlingstiden jämfört med placebogrupperna, men det var ingen skillnad mellan de två doserna av läkemedlet. Blodprov visade inga tecken på att hästarna blev uttorkade av kanagliflozin. Vid klinisk undersökning av hästarna sågs inte heller några tecken på uttorkning. Sammantaget tyder detta på att behandling med kanagliflozin till hästar med EMS orsakar viktminskning till följd av kaloriunderskott snarare än vätskeförluster.

Tack

Ett stort tack till min handledare Sanna Truelsen Lindåse för mängder av inspiration, en lärorik höst och fantastiskt bra hjälp med mitt examensarbete.

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.