



Frivilligt vattenintag hos hästar med ekvint metabolt syndrom, före och vid behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin

En klinisk studie

Liam Roadway och Sofie Révay

Självständigt arbete i djuromvårdnad • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Djursjukskötprogrammet
Uppsala 2024



Frivilligt vattenintag hos hästar med ekvint metabolt syndrom, före och vid behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin. En klinisk studie

Free water intake in horses with equine metabolic syndrome, before and during treatment with canagliflozin - an SGLT2-inhibitor. A clinical trial

Liam Roadway och Sofie Révay

Handledare: Elin Svonni, Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Katrin Lindroth, Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i djuromvårdnad

Kurskod: EX0994

Program: Djursjukskötprogrammet

Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2024

Upphovsrätt: Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd

Nyckelord: body condition score (BCS), cresty neck score (CNS), dagligt vattenbehov, EMS, fång, hyperglykemi, hyperinsulinemi (HI), insulindysreglering (ID), insulinresistens (IR), polydipsi (PD), polyuri (PU), temperatur.

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för kliniska vetenskaper

Sammanfattning

Hästar med ekvint metabolt syndrom (EMS) och insulindysreglering (ID) löper stor risk att drabbas av fång. Fång drabbar hästens hovar och är förenat med smärta och hög dödlighet. Studier utförda på hästar med ID har undersökt läkemedelseffekten av behandling med sodium-glucose co-transporter type 2-hämmare (SGLT2-hämmare). Läkemedelsgruppen SGLT2-hämmare används för behandling av diabetes mellitus typ 2 på människor. I tidigare studier på hästar som behandlats med SGLT2-hämmare har hästägare upplevt att behandlingen gett upphov till biverkningarna polyuri (PU) och polydipsi (PD). Inga objektiva vattenmätningar utfördes för att bekräfta biverkningarna.

Syftet med detta kandidatarbete var att undersöka storleken av det frivilliga vattenintaget hos hästar med EMS, samt undersöka om frivilligt vattenintag hos hästar med EMS förändras vid behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin i jämförelse med placebobehandling.

En litteraturoversikt genomfördes samt en klinisk studie, där frivilligt vattenintag hos hästar med EMS mättes i en serie objektiva vattenmätningar á 24 timmar. Efter första vattenmätningen randomiserades hästarna till kanagliflozin- respektive placebobehandling. Dessa hästar behandlades fyra veckor i hemmiljö, följt av en andra vattenmätning. Ytterligare en vattenmätning utfördes för hästar med EMS som behandlats med kanagliflozin i ett respektive två år. Referensvärde för den friska hästens genomsnittliga frivilliga vattenintag sattes till 50 mL/kg kroppsvikt (KV)/dag.

Tolv privatägda hästar med EMS fullföljde studien. Det frivilliga vattenintaget hos hästar med EMS (n=9) var i medelvärde 59.1 ± 11.1 mL/kg KV/dag och i median 59.0 ± 11.1 mL/kg KV/dag. Fem hästar behandlades med kanagliflozin och fyra hästar med placebo. Vid första vattenmätningen hade kanagliflozingruppen ett genomsnittligt frivilligt vattenintag på 62.5 ± 10.1 mL/kg KV/dag och en median på 62.1 ± 10.1 mL/kg KV/dag. Vid andra vattenmätningen var det genomsnittliga frivilliga vattenintaget för kanagliflozingruppen 64.3 ± 13.2 mL/kg KV/dag och medianen 68.6 ± 13.2 mL/kg KV/dag. Vid första vattenmätningen hade placebogruppen ett genomsnittligt frivilligt vattenintag på 54.8 ± 10.8 mL/kg KV/dag och en median på 55.6 ± 10.8 mL/kg KV/dag. Vid andra vattenmätningen var det genomsnittliga frivilliga vattenintaget och medianen för placebogruppen 60.0 ± 11.3 mL/kg KV/dag. Det frivilliga vattenintaget för hästarna med EMS som behandlats med kanagliflozin i ett (n=2) respektive två år (n=1) var i genomsnitt 49.7 ± 7.5 mL/kg KV/dag.

Det frivilliga vattenintaget för hästarna med EMS (n=9) var numeriskt högre än 50 mL/kg KV/dag. Kanagliflozingruppen (n=5) ökade sitt frivilliga vattenintag numeriskt men en numerisk ökning i frivilligt vattenintag skedde även för placebogruppen (n=4). På individnivå sågs en stor spridning i frivilligt vattenintag när samtliga hästar med EMS jämfördes med varandra (n=12). Påverkande faktorer identifierades: PPID; omgivningstemperatur och temperatur på dricksvatten; stress; fysiskt arbete; hästens hull och storlek; samt fodersammansättning. Slutsatser var svåra att dra avseende förändring i frivilligt vattenintag hos hästar med EMS som långtidsbehandlats med kanagliflozin (n=3), då ingen vattenmätning före kanagliflozinbehandling utförts.

Detta kandidatarbete har påvisat individuella numeriska skillnader i frivilligt vattenintag hos hästar med EMS, före och vid behandling med kanagliflozin respektive placebo, samt faktorer som kan påverka hästens frivilliga vattenintag. Det är därför viktigt att mäta hästarnas frivilliga vattenintag, för att individanpassa omvårdnaden och upptäcka avvikelser i tid.

Nyckelord: body condition score (BCS), cresty neck score (CNS), dagligt vattenbehov, EMS, fång, hyperglykemi, hyperinsulinemi (HI), insulindysreglering (ID), insulinresistens (IR), polydipsi (PD), polyuri (PU), temperatur.

Abstract

Horses with equine metabolic syndrome (EMS) and insulin dysregulation (ID) are at high risk for developing laminitis. Laminitis affects horses' hooves, causes pain and often leads to euthanasia. Studies performed on horses with ID have evaluated sodium-glucose co-transporter type 2-inhibitors (SGLT2-inhibitors) as a medical treatment option. SGLT2-inhibitors are a group of pharmaceuticals used in human medicine for treatment of diabetes mellitus type 2. In previous studies performed on horses treated with SGLT2-inhibitors, horse owners have reported polyuria (PU) and polydipsia (PD) as side effects. However, no objective water trials were performed to confirm these findings.

The purpose of this bachelor's thesis was to measure free water intake in a group of horses with EMS. It sought to evaluate whether free water intake changed after horses with EMS were treated with the SGLT2-inhibitor canagliflozin, in comparison with placebo treatment.

Alongside a literature review, a series of clinical water trials over 24 hours were performed, to objectively measure the free water intake in horses with EMS. After the first water trial, horses were randomized for treatment with either canagliflozin or placebo. These horses were treated at home for four weeks, after which a second water trial was performed. A water trial was also performed on horses who'd been treated with canagliflozin for either one or two years. For reference, a mean free water intake of 50mL/kg body weight (BW)/day for healthy horses was set.

Twelve horses with EMS were included in the study. The mean free water intake in horses with EMS (n=9) was 59.1 ± 11.1 mL/kg BW/day and the median 59.0 ± 11.1 mL/kg BW/day. Five horses were treated with canagliflozin and four horses with placebo. At the first water trial, the mean free water intake for the canagliflozin group was 62.5 ± 10.1 mL/kg BW/day and the median 62.1 ± 10.1 mL/kg BW/day. At the second water trial, the mean free water intake for the canagliflozin group was 64.3 ± 13.2 mL/kg BW/day and the mean 68.6 ± 13.2 mL/kg BW/day. At the first water trial for the placebo group, the mean free water intake was 54.8 ± 10.8 mL/kg BW/day and the median 55.6 ± 10.8 mL/kg BW/day. At the second water trial for the placebo group, the mean and median of free water intake was 60.0 ± 11.3 mL/kg BW/day. The mean free water intake for horses with EMS treated for one (n=2) and two (n=1) years was 49.7 ± 7.5 mL/kg BW/day.

The free water intake for horses with EMS (n=9) was numerically higher in comparison with 50mL/kg BW/day. The group of horses treated with canagliflozin (n=5) numerically increased its free water intake. However, so did the horses treated with placebo (n=4). A large individual variation in free water intake was seen when all horses with EMS were compared with each other (n=12). Factors affecting horses free water intake were identified: PPID; ambient temperature and temperature of drinking water; stress; physical work; horses' body condition and size; and composition of fodder. Conclusions were difficult to draw regarding changes in the free water intake of horses with EMS treated long-term with canagliflozin (n=3), as no initial water trial was conducted before treatment with canagliflozin began.

This thesis has established individual differences in free water intake in horses with EMS, before and during treatment with canagliflozin and placebo respectively. Many factors may also affect the free water intake. Therefore, it is important to measure horses' free water intake in order to provide individual care and detect deviant changes in time.

Keywords: body condition score (BCS), cresty neck score (CNS), daily water requirement, EMS, hyperglycaemia, hyperinsulinaemia (HI), insulin dysregulation (ID), insulin resistance (IR), laminitis, polydipsia (PD), polyuria (PU), temperature.

Innehållsförteckning

Innehåll

Tabellförteckning	8
Figurförteckning.....	9
Förkortningar	10
1. Inledning	11
1.1 Syfte	12
1.2 Frågeställningar	12
2. Bakgrund	13
2.1 Ekvint metabolt syndrom och fång	13
2.1.1 Konservativ behandling	14
2.1.2 Medicinsk behandling med SGLT2-hämmare	14
2.2 Vattenbehov	16
2.2.1 Dagligt vattenintag	16
2.2.2 Hydreringsgrad	17
2.2.3 Polyuri och polydipsi	17
3. Material och metod	18
3.1 Litteratursökning.....	18
3.2 Klinisk studie	18
4. Resultat	24
4.1 Studiepopulation	24
4.2 Klinisk undersökning	25
4.3 Vattenmätning	27
4.4 Veckodagböcker	28
4.5 Utomhustemperatur	30
5. Diskussion	32
5.1 Metoddiskussion	32
5.2 Resultatdiskussion	37
6. Konklusion.....	45
7. Referenslista.....	46
8. Tack.....	53
Bilaga 1.....	54
Bilaga 2.....	55
Bilaga 3.....	56

Bilaga 4.....	57
Bilaga 5.....	58
Bilaga 6.....	59

Tabellförteckning

Tabell 1. Översikt över de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes.....	24
Tabell 2. Översikt över klinisk data för de hästar med EMS (n=3) som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes.	25
Tabell 3. Data från klinisk undersökning och blodanalyser för de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes.	26
Tabell 4. Data från första och andra vattenmätningen för de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes.	29
Tabell 5. Data från vattenmätningen för de hästar med EMS (n=3) som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes.	30
Tabell 6. Översikt över utomhustemperaturen och väderförhållanden vid respektive vattenmätning för de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes, samt de hästar med EMS (n=3) som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes.	31

Figurförteckning

- Figur 1. Översiktlig schematisk tidslinje över vattenmätningens studieförlopp för hästarna med EMS som ingick i studien där korttidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes. För hästarna med EMS som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes genomfördes endast fas 1. 22
- Figur 2. Händelseförlopp för vattenmätningens två faser på Universitetsdjursjukhuset (UDS) vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala. Händelseförloppet var lika för båda faser: fas 1 var före hästarna med EMS behandlades med kanagliflozin respektive placebo; fas två var vid behandling med kanagliflozin respektive placebo. ¹ = tester avser försök som hästarna med EMS ur forskningsprojektet där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin utsattes för. 23

Förkortningar

AT	Allmäntillstånd
BCS	Body condition score
CNS	Cresty neck score
EMS	Ekvint metabolt syndrom
HI	Hyperinsulinemi
ID	Insulindysreglering
IR	Insulinresistens
KV	Kroppsvikt
PCV	Hematokrit/Packed cell volume
PD	Polydipsi
PPID	Pituitary pars intermedia dysfunction
PU	Polyuri
SGLT2-hämmare	Sodium-glucose co-transporter 2-hämmare
SLU	Sveriges lantbruksuniversitet
TP	Totalprotein
UDS	Universitetsdjursjukhuset
WSC	Lättlösliga kolhydrater/Water soluble carbohydrates

1. Inledning

Fång är en betydande orsak till morbiditet och mortalitet hos hästar (Sundra et al. 2024). Bland 80 hästar med medianåldern 15 avlivades 25 % (n=20) till följd av konsekvenser orsakade av fång (Pollard et al. 2020). Hyperinsulinemi (HI) till följd av ekvint metabolt syndrom (EMS) är en orsak till att hästar kan drabbas av fång (Durham et al. 2019). Ekvint metabolt syndrom definieras som en samling riskfaktorer som ökar risken för utvecklandet av fång (Durham et al. 2019). Insulindysreglering (ID) är en riskfaktor, som utgörs av HI med eller utan insulinresistens (IR) (Durham et al. 2019).

För att undvika att hästar med EMS och ID utvecklar fång krävs tidigt insatt behandling (Lindåse et al. 2023). Konservativ behandling innefattar utfodring med grovfoder med låg halt av lättlösliga kolhydrater (WSC) samt ökning av individens fysiska aktivitet (Durham et al. 2019). Dessa livsstilsändringar ämnar öka hästens insulinkänslighet samt reducera HI (Durham et al. 2019). Trots åtgärder kopplade till foderstatsförändringar och ökning av fysisk aktivitet finns det flera fall där hästar med ID drabbas av fång, vilket indikerar att konservativ behandling inte är tillräckligt för alla hästar (Lindåse et al. 2023). I dessa fall kan medicinsk behandling vara nödvändig (Lindåse et al. 2023). I dagsläget finns inga läkemedel med indikation för HI registrerade för hästar (Sundra et al. 2024).

Sodium-glucose co-transporter 2-hämmare (SGLT2-hämmare) används inom humanvården för medicinsk behandling av diabetes mellitus typ 2 (Neal et al. 2017). Läkemedlet kanagliflozin tillhör denna läkemedelsgrupp och har i flera tidigare studier rapporterats minska HI hos hästar (Frank 2018; Lindåse et al. 2023). Det finns flera tidigare studier som undersökt kanagliflozin och andra SGLT2-hämmare som medicinsk behandling av hästar diagnosticerade med EMS, i syfte att motverka utvecklandet av fång (Sundra et al. 2024; Kellon & Gustafson 2022; Lindåse et al. 2023).

Humanstudier beskriver övergående ökad urinering (Sha et al. 2014; Iijima et al. 2015; Yasui et al. 2018) och polyuri (PU) (Dholariya et al. 2023) påvisats som biverkningar vid behandling med SGLT2-hämmare. Djurägare till hästar med EMS som behandlats med SGLT2-hämmare har rapporterat biverkningarna PU samt

polydipsi (PD) (Kellon & Gustafson 2022; Sundra et al. 2023). Inga objektiva vattenmätningar över hästarnas frivilliga vattenintag utfördes däremot, för att bedöma huruvida hästarna med EMS utvecklade PU/PD (Kellon & Gustafson 2022; Sundra et al. 2023). Enligt författarna till detta kandidatarbetes kännedom har inga studier undersökt hur SGLT2-hämmare påverkar hästars frivilliga vattenintag och urinering. Detta är av intresse för personal inom djurens hälso- och sjukvård, för att kunna anpassa omvårdnaden för hästar som behandlas med SGLT2-hämmare.

Detta kandidatarbete för djursjukskötprogrammet vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU) kommer att undersöka det frivilliga vattenintaget hos hästar diagnosticerade med EMS, före och vid kort- och långtidsbehandling med kanagliflozin. Arbetet är en del av ett större forskningsprojekt vid Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, där behandlingseffekterna av kanagliflozin hos hästar med EMS undersöks.

1.1 Syfte

Syftet med detta kandidatarbete är att undersöka hur det frivilliga vattenintaget ser ut för hästar diagnosticerade med EMS, samt att undersöka hur hästarnas frivilliga vattenintag påverkas vid behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin.

1.2 Frågeställningar

Utifrån arbetets syfte formulerades följande frågeställningar:

- Hur stort är det frivilliga vattenintaget för hästar diagnosticerade med EMS?
- Ändrar hästar med EMS sitt frivilliga vattenintag vid behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin, i jämförelse med hästar som behandlats med placebo?

2. Bakgrund

2.1 Ekvint metabolt syndrom och fång

Det kliniskt unika hästsyndromet ekvint metabolt syndrom (EMS) erhöill sitt namn av Johnson (2002). Termen EMS har sitt ursprung från dess likhet med humant metabolt syndrom, som definierar en mängd riskfaktorer för utvecklandet av diabetes mellitus typ 2 (Fulop et al. 2006). Engelska termer som tidigare användes innan begreppet EMS var: syndrome X; insuline resistant syndrome; pre-laminitic metabolic syndrome; obese-associated insuline resistance; och prediabetes mellitus (Stefaniuk-Szmukier et al. 2023).

Övervikt var något som tidigare ansågs vara den enda orsaken till att hästar utvecklade EMS (Durham et al. 2019). Numera bedöms övervikt endast vara något som kan ses i samband med EMS men inte som enskild avgörande riskfaktor (Durham et al. 2019). Hullbedömning kan avgöras med hjälp av body condition score (BCS), en niogradig skala som används för att bedöma fettansamling vid hästens manke, mankam och sadelgjordstad samt över revben, rygg och svansrot (Henneke et al. 1983). Cresty neck score (CNS) är en femgradig skala för att bedöma fettansamling i hästens mankam (Carter et al. 2009). I en tidigare studie hade hästar som tidigare diagnosticerats med fång en högre prevalens av $CNS \geq 3/5$ (Giles et al. 2015).

Risken för utvecklandet av fång ökar hos hästar med EMS (Durham et al. 2019). Fång är ett allvarligt tillstånd som drabbar hästens hovar (Patterson-Kane et al. 2018), där den inre hovväggens lamellära fästanordning till hovbenet släpper (Pollitt 2004). Fång ger hälta och extrem smärta och kan leda till att hovbenet tränger igenom hovens sula (Pollitt 2004). Hästar vars hovben ändrat position inuti hovkapseln till följd av fång avlivades i högre grad än hästar vars hovben inte ändrat position (Hunt 1993). Den mest betydande riskfaktorn för utvecklandet av fång hos hästar med EMS är ID (Durham et al. 2019). Durham et al. (2019) beskriver ID som en rubbning i balansen mellan plasmakoncentrationer av insulin, glukos och fett. Insulinresistens (IR), som en del av ID, orsakar ökad fettnedbrytning och glukoneogenes samt försämrat glukosupptag i vävnaden (Durham et al. 2019;

Stefaniuk-Szmukier et al. 2023). Vid peroral eller intravenös glukostillförsel kan HI uppstå som ett kompenserande svar hos hästar med ID på grund av IR (Durham et al. 2019; Stefaniuk-Szmukier et al. 2023).

Det är fastställt att HI är en riskfaktor för utvecklandet av fång hos hästar (Knowles et al. 2023). I en klinisk studie med åtta friska hästar indelade i behandlings- och kontrollgrupp utsattes de behandlade hästarna för HI via kontinuerlig intravenös infusion av insulin och glukos (de Laat et al. 2010). Samtliga behandlade hästar utvecklade fång inom 48 timmar. Det finns studier som har undersökt andra orsaker än IR till varför hästar med EMS får HI vid intag av kolhydrater (de Laat et al. 2016). Det ligger däremot utanför syftet med detta kandidatarbete att göra en fullständig översikt över samtliga orsaker till EMS, verkningsmekanismerna bakom respektive orsak och konsekvenserna av dem.

Som ett resultat av IR kan hästar efter intag av WSC utveckla en kort- eller långvarig hyperglykemi (Durham et al. 2019). Waldrige (2015) beskriver att hästar med EMS och som har hyperglykemi kan utveckla PU/PD. Detta är däremot ovanligt, då hyperglykemin sällan är så hög att den överstiger njurens filtrationsförmåga (Waldrige 2015). Enligt författarna till detta kandidatarbetes kännedom finns dock inga kliniska studier som antyder att EMS ger upphov till PU/PD. Waldrige (2015) understödjer heller inte antagandet med specifik vetenskaplig litteratur.

2.1.1 Konservativ behandling

Bamford et al. (2019) beskriver att konservativ behandling för hästar med EMS går ut på att ändra hästens foderstat och motionsrutiner. Syftet med dessa åtgärder är att öka hästens insulinkänslighet och förebygga fång (Bamford et al. 2019). European College of Equine Internal Medicine (ECEIM) har författat generella råd för den konservativa behandlingen för hästar med EMS (Durham et al. 2019). Innehållet i fodret i foderstaten bör inte överskrida 10 % lösliga kolhydrater (WSC) och överviktiga hästar bör inte utfodras med fettrika fodermedel (Durham et al. 2019). En viktnedgång på 0.5-1.0 % kg kroppsvikt (KV)/vecka rekommenderas för överviktiga hästar tills dess att målvikt uppnås (Durham et al. 2019). För hästar med EMS och som inte har fång rekommenderas intensiv konditionsträning (Durham et al. 2019). Har hästen däremot fång ska den vila (Durham et al. 2019).

2.1.2 Medicinsk behandling med SGLT2-hämmare

I vissa fall är konservativ behandling av EMS inte tillräcklig utan medicinsk behandling behövs (Lindåse et al. 2023). Kanagliflozin tillhör läkemedelsgruppen

SGLT2-hämmare och är ett humanläkemedel indikerat för diabetes mellitus typ 2 (Nauck 2014; Kalra et al. 2016). Läkemedlet fungerar genom att hämma SGLT2, en glukostransportör lokaliserad i proximala njurtubuli (Gao et al. 2022). Ytterligare en glukostransportör verkar i proximala njurtubuli, SGLT1 (Fathi et al. 2021). Omkring 90 % av filtrerat plasmaglukos resorberas av SGLT2, resterande 10 % resorberas av SGLT1 (Gerich 2010; Gao et al. 2022). Det glukos som resorberats av SGLT1 eller SGLT2 diffunderar ut i blodcirkulationen med hjälp av andra glukostransportörer (Hediger & Rhoads 1994).

Frank (2018) och Lindåse et al. (2023) visade att behandling med kanagliflozin minskar HI hos hästar med EMS, före och vid kanagliflozinbehandling i jämförelse med kontrollgrupp. Fler studier på hästar har också undersökt effekten av andra SGLT2-hämmare. Meier et al. (2018) utförde en studie under sex veckor och såg att SGLT2-hämmaren velagliflozin minskade HI hos hästar diagnostiserade med EMS, trots att hästarna utfodrades med foder där intag av WSC var 12 g/kg KV/dag. Detta ansågs vara en utmanande foderstat avseende WSC (Meier et al. 2018). En uppföljningsstudie av Meier et al. (2019) visade att HI minskade även vid velagliflozinbehandling i 16 veckor. Hästarna återfick HI fyra veckor efter avslutad behandling med velagliflozin (Meier et al. 2019). Utöver EMS hade hästarna i Meier et al. (2018; 2019) även den systemiska hormonella sjukdomen pituitary pars intermedia dysfunction (PPID).

Fathi et al. (2021) beskriver att SGLT2-hämmare minskar hyperglykemi hos människor genom att inducera en glukosuri. Detta stimulerar en osmotisk diures (Fathi et al. 2021), det vill säga en ökad urinproduktion. I humanstudier på människor med diabetes mellitus typ 2 har det visats att SGLT2-hämmare initialt ger en ökad urinvolym men i varierande grad (Sha et al. 2014; Iijima et al. 2015; Yasui et al. 2018). Yasui et al. (2018) undersökte människor med diabetes mellitus typ 2 som behandlades med SGLT2-hämmaren empagliflozin och såg att urinvolymen för de läkemedelsbehandlade ökade i jämförelse med placebobehandling, för att sedan återgå till normal urinvolym för båda grupperna efter 27 respektive 28 dagar. Iijima et al. (2015) undersökte människor med diabetes mellitus typ 2 som behandlades med kanagliflozin och såg att urinvolymen hos de kanagliflozinbehandlade ökade de första 24 timmarna. Urinvolymen planade sedan ut och förändringen ansågs obefintlig vid behandlingsdag 14 (Iijima et al. 2015). Iijima et al. (2015) mätte även det frivilliga vattenintaget men såg inga signifikanta förändringar. Sha et al. (2014) undersökte effekter av kanagliflozin hos människor med diabetes mellitus typ 2 och såg att urinvolymen ökade, både bland de patienter som behandlades med verksamt läkemedel och de som fick placebo. Initialt ökade urinvolymen mer i läkemedelsgruppen. Efter behandlingsperioden på 12 veckor minskade däremot urinvolymen mätt i mL/dag för läkemedelsbehandlade men

värdet låg fortfarande över placebogruppern (Sha et al. 2014). Utöver förändring i urinvolymin och eventuella förändringar i frivilligt vattenintag har viktnedgång beskrivits som bieffekt hos människor som behandlas med SGLT2-hämmare (Nauck 2014; Fathi et al. 2021).

Inga biverkningar noterades hos hästarna som behandlades med kanagliflozin (Frank 2018; Lindåse et al. 2023). Detsamma gäller tidigare häststudier som undersökt behandling med SGLT2-hämmaren velagliflozin (Meier et al. 2018; 2019). Kellon och Gustafson (2022) såg däremot PU hos samtliga tio hästar som ingick i deras fallserie och som behandlades med kanagliflozin. Nio av hästarna hade lindrig hyperglykemi (>5.5 mmol/L) vid eller innan kanagliflozinbehandling men som minskade vid läkemedelsbehandlingen. Under kanagliflozinbehandlingen provtog hästägare sina hästar hemma med urinstickor och samtliga hästar hade glukosuri (Kellon & Gustafson 2022). Enligt Kellon och Gustafson (2022) var PU lindrig. Däremot utfördes inga objektiva mätningar av urinvolymin, hästarnas PU var endast subjektiva bedömningar. Åtta av tio hästar var diagnostiserade med PPID (Kellon & Gustafson 2022). Utöver Kellon och Gustafson (2022) beskrev hästägarrapporter PU/PD hos hästar som behandlades med SGLT2-hämmaren ertugliflozin (Sundra et al. 2023).

2.2 Vattenbehov

2.2.1 Dagligt vattenintag

Hästens vattenbehov tillgodoses genom frivilligt vattenintag, vatten i foder och metaboliskt kroppsvatten vid nedbrytning av näringsämnen i kroppen (Carlson 1979; Knottenbelt 2000). Det finns ett fåtal tidigare studier som undersökt hästens dagliga frivilliga vattenintag. Tasker (1967a) genomförde en vattenmätning på fyra friska hästar där det genomsnittliga vattenintaget uppmättes till 54 mL/kg KV/dag. Den genomsnittliga spridningen av det frivilla vattenintaget var 51-57 mL/kg KV/dag. Hästgruppens lägsta respektive högsta frivilliga vattenintag var 36 respektive 85 mL/kg KV/dag (Tasker 1967a). Groenendyk et al. (1988) genomförde en vattenmätning på fem amerikanska travare som i genomsnitt drack 55 mL/kg KV/dag. Det lägsta respektive högsta värdet av det frivilliga vattenintaget för denna hästgrupp var 46 respektive 71 mL/kg KV/dag. Groenendyk et al. (1988) använde sig av 50 mL/kg KV/dag som referensvärde för genomsnittligt frivilligt vattenintag för friska hästar.

2.2.2 Hydreringsgrad

Hydreringsstatus på hästar bedöms genom klinisk undersökning av hud och slemhinnor samt hematologiska och biokemiska blodanalyser (Randolph et al. 2010). Randolph et al. (2010) beskriver att kraftigt dehydrerade hästar har kliniska symptom i form av torra slemhinnor och hudturgor samt en blodbild med bland annat ökad hematokrit (PCV) och hyperproteinemi.

Generella referensvärden för PCV och totalprotein (TP) har sammanställts av Grondin och Dewitt (2010). Referensvärdena för PCV skiljer sig mellan hästraser. För varmblood och korsningsraser är referensvärdet för PCV 32-53 % respektive 34-49 %, medan kallblodsraser och miniatyrhästar har 24-44 %. Avseende TP beskriver Grondin och Dewitt (2010) endast referensvärdet för varmbloodraser, vilket är 58-87 g/L.

2.2.3 Polyuri och polydipsi

Definitionen av polyuri (PU) och polydipsi (PD) är onormalt hög urinproduktion respektive onormalt högt vattenintag (Ramey et al. 2009). Hines (2018) beskriver att PU/PD ökar i förhållande till varandra; ökar urineringen så ökar även det frivilliga vattenintaget och vice versa. Gränsen för PU för hästar anses vara när urinvolymen överstiger 50 mL/kg KV/dag och för PD när det frivilliga vattenintaget överstiger 100 mL/kg KV/dag (Schott II et al. 2018). Dessa siffror baseras på extrapolerad data från smådjur.

Differentialdiagnoser för PU/PD hos hästar är bland annat psykogen PD, PPID och EMS (Waldrige 2015). Psykogen PD är den vanligaste orsaken och kan bero på bristande tillgång till hagvistelse, för kort ättid och att hästen är understimulerad (Waldrige 2015). Miljöombyte och byte av djurhållare är faktorer som också kan leda till psykogent vattenintag, på grund av att hästen blir uttråkad eller stressad (Knottenbelt 2000). Hästar som lider av PPID och EMS kan få PU/PD på grund av för höga koncentrationer av kortisol respektive glukos i blodet (Waldrige 2015). Utöver PU/PD kan PPID även orsaka ID och fång (Kirkwood et al. 2022). Som tidigare beskrivet existerar däremot ingen vetenskaplig evidens för huruvida EMS ger upphov till PU/PD, enligt författarna till detta kandidatarbetes kändedom.

Andra faktorer som kan påverka hästens vattenintag är fysisk aktivitet (Hinton 1978), hästens hull och metabol KV (Groenendyk et al. 1988; Knottenbelt 2000), halten torrsubstans i kraft- och grovfoder (Cymbaluk 1989; Jansson 2013), proteininnehåll i grovfoder (Connysson et al. 2006), temperatur på vatten (Kristula & McDonnell 1994) och omgivningstemperatur (Crowell-Davies et al. 1985 se Brinkmann et al. 2013; Groenendyk et al. 1988; Kristula & McDonnell 1994; Brinkmann et al. 2013).

3. Material och metod

3.1 Litteratursökning

En litteratursökning utfördes för att samla information till arbetets inledning och bakgrund samt för att kunna understödja arbetets diskussion. Databaser som användes för att inhämta litteratur var PubMed och Primo, SLU-bibliotekets egen söktjänst. Biblioteket på SLU, Uppsala, användes för att leta efter litteratur som inte var tillgänglig på internet.Handledaren till detta kandidatarbetes författare delgav en del vetenskapliga artiklar. Information inhämtades även genom att gå vidare till hänvisad litteratur från redan inhämtat källmaterial.

Sökord som användes i olika kombinationer var: *canagliflozin, death, diabetes, equid*, equine*, equine metabolic syndrome, EMS, feed, fluid, glucosuria, hematocrit, horse, human*, hyperinsulinemia, insulin sensitivity, intake, laminitis, management, mortality, normal values, nurs*, packed cell volume, polydipsia, polyuria, PPID, protein, requirement, SGLT2-inhibitor, small animals, sodium-glucose cotransporter-2 inhibition, treatment, understanding, water.*

3.2 Klinisk studie

Studiepopulation

Studiepopulationen var privatägda hästar och ponnyer diagnostiserade med EMS utan andra systemiska sjukdomar. Hästarna med EMS som inkluderades i detta kandidatarbete var studiepopulationen från ett forskningsprojekt vid SLU, där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin hos hästar med EMS undersöktes. Studietiden för studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes var fyra veckor. Studietiden för studien där långtidseffekter undersöktes var upp till två år, där hästar med EMS som stod på långtidsbehandling med kanagliflozin följdes upp efter fyra månader, ett år och två år. Hästar som ansågs för friska för att fortsätta med kontinuerlig medicinsk behandling exkluderades. Rekrytering skedde med hjälp av veterinärer med vetskap om

läkemedelsstudien, som efter hästägares medgivande remitterade hästar som diagnosticerats med EMS. Samtliga hästägare skrev under specifika samtyckesblanketter för att låta hästarna med EMS ingå i läkemedelsstudien (Bilaga 5). Hästar med pågående medicinering med andra läkemedel än kanagliflozin samt hästar med kliniska tecken på fång och PPID exkluderades. Alla hästar över elva år provtogs för PPID med hjälp av ett ACTH-prov.

Hästarna med EMS som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes erhöll kodnummer i form av SX, där X byttes ut mot bokstäver i alfabetisk ordning. Hästarna med EMS som ingick i studien där långtidseffekter undersöktes erhöll kodnummer i form av LX, där X byttes ut mot siffror i numerisk ordning.

Studiedesign

För att undersöka frivilligt vattenintag hos hästar med EMS samt förändring av frivilligt vattenintag vid behandling med kanagliflozin genomfördes en klinisk studie i form av en serie vattenmätningar. Varje vattenmätning genomfördes under 24 timmar. Den kliniska studien var randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad. Studieperioden för detta kandidatarbetes vattenmätningar var mellan oktober 2023 och mars 2024. Studien utfördes i ett uppvärmt forskningsstall inomhus på Universitetsdjursjukhusets (UDS) hästklinik vid SLU i Uppsala, samt utomhus i rasthagar i anslutning till stallet. Arbetet var godkänt av den etiska nämnden, SLU-ID: 5.2.18-10 682/2022.

För att undersöka hur det frivilliga vattenintaget ändrades vid korttidsbehandling med kanagliflozin randomiserades hästarna med EMS, som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes, till två grupper. Den ena gruppen benämndes kanagliflozingruppen, som behandlades peroralt med kanagliflozin i tablettform. Den andra gruppen benämndes placebogruppern, som behandlades peroralt med placebo i form av ett sockerpiller. Dubbelblinding av både författare och hästägare användes för att det inte skulle framgå vilken häst som tillhörde vilken behandlingsgrupp. Författarna var blindade fram till och med efter datasammanställningen.

För att undersöka hur det frivilliga vattenintaget ändrades vid långtidsbehandling med kanagliflozin inkluderades hästar med EMS som behandlats med kanagliflozin i ett och två år. I och med att dessa hästar med EMS stod på långtidsbehandling med kanagliflozin var författarna inte blindade vid datasammanställningen för dessa hästar.

För hästarna med EMS som ingick i studien där korttidsbehandling av kanagliflozin undersöktes var vattenmätningen uppdelad i två faser (Figur 1). Fas 1 var före behandling med kanagliflozin respektive placebo och fas 2 var fyra veckor efter påbörjad behandling med kanagliflozin respektive placebo. Metoden för vattenmätningen var lika i båda faser. Under varje fas befann sig hästarna med EMS på UDS i fyra sammanhängande dagar. Vattenmätningen över hästarnas frivilliga vattenintag pågick i 24 timmar och utfördes mellan dag två och tre med start klockan 07:00. Dag ett ankom hästarna med EMS till UDS och tilläts acklimatisera sig till miljön (Figur 1). Varje häst hade tillgång till var sin box i forskningsstallet och en egen rasthage utomhus. Under vattenmätningen stod hästarna utomhus ungefär mellan klockan 08:00 och 13:00 dag 2 (Figur 2).

I varje box i höjd med hästens bringa hängde två hinkar á 20 liter (L) markerade med mått för L. Dessa fylldes med 16 L kallt kranvatten. Utanför respektive box ställdes en hink á 12 L fylld med 10 L kallt vatten. Om vattnet i boxarna skulle ta slut användes denna hink för att fylla på med 10 L. På marken i respektive rasthage placerades en hink á 20 L fylld med 16 L kallt vatten. Information om vattenmätningen samt en lista för notering av kvarvarande vattenmängd i hinkarna tejpades fast på utsidan av respektive boxdörr. Se *Bilaga 1* och *Bilaga 2*. Hinkarna i boxen och i rasthagen säkrades med tre balsnören per hink utöver det rep med karbinhake som hinkarna redan hängde och satt fast i. Syftet med balsnören var att minska risken för vattenspill. I rasthagen fästes hinken mot en av staketets metallstolpar. Se *Bilaga 3* och *4* för bilder hur hinkarna hängdes upp.

Avläsning av kvarvarande mängd vatten i hinkarna i boxen inomhus och i rasthagen noterades i L på listan för kvarvarande vattenmängd. Avläsningen för hinken i rasthagen gjordes klockan 13:00 dag två i samband med att hästarna med EMS togs in från rasthagen. Kvarvarande vattenmängd i hinkarna inomhus avlästes klockan 07:00 dag tre. Under vattenmätningen utfodrades hästarna med EMS klockan 07:00, 12:00, 17:00 och 22:00. Därefter var de fastande under förmiddagen dag tre på grund av undersökningar som utfördes av de ansvariga för studien där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes. Se *Figur 2* för detaljerad beskrivning av förloppet vid respektive vattenmätning.

I detta kandidatarbete användes 50 mL/kg KV/dag som det genomsnittliga frivilliga vattenintaget för friska hästar (Groenendyk et al. 1988; Jansson 2013). Gränsen för polydipsi sattes till 100 mL/kg KV/dag (Schott II et al. 2018).

Klinisk undersökning och blodprovsanalyser

Data från klinisk undersökning på hästarna med EMS samt kompletterande blodprovsanalyser erhöles författarna för detta kandidatarbete från ansvarig för

forskningsprojektet där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes. De parametrar från den kliniska undersökningen och blodprovsanalyserna som beaktas i detta kandidatarbete är allmäntillstånd (AT), kroppsvikt (KV), BCS, CNS, hydreringsgrad, PCV och TP.

Samtliga hästar med EMS genomgick en klinisk undersökning och hullbedömning dag två (Figur 1). Den kliniska undersökningen och hullbedömningen utfördes av en legitimerad veterinär. I hullbedömningen ingick bedömning av BCS enligt den niogradiga skalan av Henneke et al. (1983), samt bedömning av CNS enligt den femgradiga skalan av Carter et al. (2009). Referensvärde för normal BCS och CNS som användes i detta kandidatarbete var BCS = 4-6 (Henneke et al. 1989; Thatcher et al. 2008) respektive $CNS \leq 2$ (Carter et al. 2009). Hästarna med EMS vägdes i samband med intag från rasthagen dag två (Figur 1). Denna vikt användes för att beräkna hästarnas respektive frivilliga vattenintag i mL/kg KV/dag, baserat på mängden vatten i L/dag som hästarna druckit under vattenmätningen. Kroppsvikt avrundades till närmaste halva kilogram. Det frivilliga vattenintaget i mL/kg KV/dag avrundades till närmaste tiodecimal.

Blodprover samlades in under morgonen dag tre i samband med att hästarna med EMS genomgick tester i studierna där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes (Figur 1). Syftet med blodprovsanalyserna var att komplettera den kliniska undersökningen avseende hästarnas hydreringsgrad. Hematokrit (PCV) analyserades av legitimerade veterinärer och totalprotein (TP) av Klinisk kemiska laboratoriet på UDS vid SLU. Referensvärden som användes i detta kandidatarbete för PCV var 24-44 % (Grondin & Dewitt 2010) och 56-72 g/L för TP (Klinisk kemiska laboratoriet, SLU).

Veckodagböcker

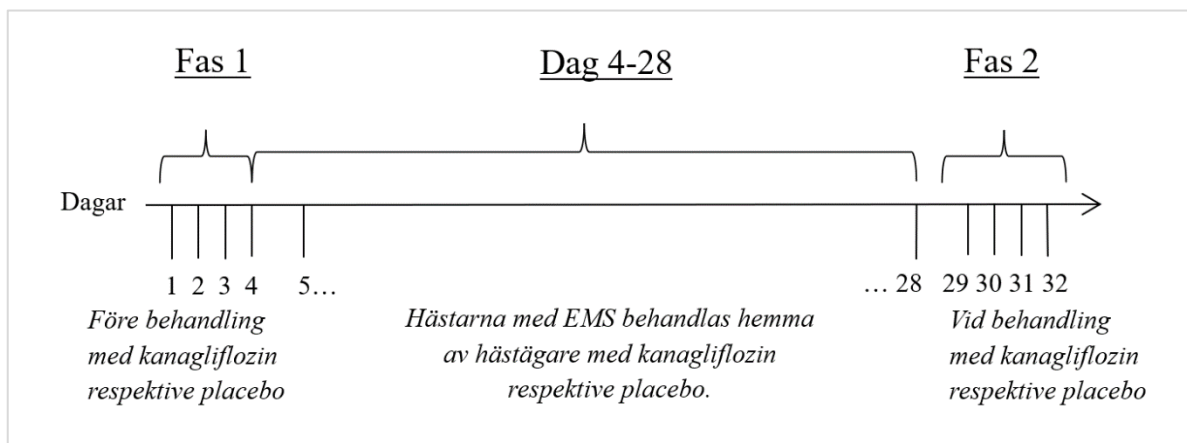
Mellan vattenmätningens två faser var hästarna med EMS ur studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes hemma (Figur 2). Under denna period fyllde hästägarna i en veckodagbok (Bilaga 6). Veckodagboken såg lika ut för var vecka och innehöll frågor rörande hur hästägarna upplevde hästarnas hälsa vid behandling med kanagliflozin. Denna veckodagbok var framställd av forskarlaget som undersökte kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin hos hästar med EMS. Frågor som inkluderades för detta kandidatarbete från veckodagboken var: "Hur upplever du att hästen kissar jämfört med innan behandling?"; samt, "Är det någon annan förändring du lagt märke till hos hästarna under pågående behandling?".

Mätning av utomhustemperatur

Utomhustemperaturen registrerades retroaktivt för varje mätning med hjälp av data från Sveriges meteorologiska och hydrologiska instituts (SMHI) hemsida (SMHI 2024a; SMHI 2024b). Denna data samlades in för att utvärdera hur utomhustemperaturen påverkade det frivilliga vattenintaget hos hästarna med EMS. Väderstationen som användes var Uppsala Aut och väderleken kompletterades med författarnas egna observationer av vädret på plats. Tidsintervallet av intresse avseende utomhustemperaturen var mellan klockan 08:00 och klockan 13:00 dag två, tiden då hästarna med EMS stod ute i rasthage (Figur 1).

Datasammanställning

Sammanställning och matematiska beräkningar av vattenmätningens olika data utfördes i Google Sheets. Allt datamaterial sammanfattades deskriptivt utan beräkningar för statistisk signifikans. Data från klinisk undersökning, blodprovsanalyser och det frivilliga vattenintaget hos hästarna med EMS tolkades kvantitativt. Centralmått som användes för det frivilliga vattenintaget var medelvärde och median. Standardavvikelse (\pm sd) beräknades för båda centralmått. Data från veckodagböckerna tolkades kvalitativt. Tabeller skapades i Microsoft Excel och Microsoft Word. Figurer skapades i Microsoft Word.



Figur 1. Översiktlig schematisk tidslinje över vattenmätningens studieförlopp för hästarna med EMS som ingick i studien där korttidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes. För hästarna med EMS som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes genomfördes endast fas 1.

<p><u>Dag 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ankomst till UDS eftermiddag/kväll • Aklimatisering till miljö • Utfodring klockan 17:00 och 22:00 	<p><u>Dag 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Start vattenmätning klockan 07:00 • Utfodring klockan 07:00 • Utsläpp i rasthage klockan 08:00 • Utfodring klockan 12:00 • Intag från rasthage klockan 13:00 • Avläsning vattenhink i rasthage klockan 13:00 • Klinisk undersökning och iläggning av PVK • Utfodring klockan 17:00 och 22:00
<p><u>Dag 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingen utfodring klockan 07:00 • Avläsning vattenhinkar inomhus klockan 07:00 • Slut på vattenmätning klockan 07:00 • Tester¹ påbörjas klockan 07:00 • Blodprovstagning i samband med tester¹ • Utfodring klockan 12:00 • Utsläpp i rasthage klockan 12:00 • Intag från rasthage klockan 15:00 • Utfodring klockan 17:00 och 22:00 	<p><u>Dag 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingen utfodring klockan 07:00 • Tester¹ påbörjas klockan 07:00 • Blodprovstagning i samband med tester¹ • PVK avlägsnas • Utfodring klockan 12:00 • Hästarna lämnar UDS under eftermiddag • Påbörjar medicinering på kvällen hemma

Figur 2. Händelseförlopp för vattenmätningens två faser på Universitetsdjursjukhuset (UDS) vid Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala. Händelseförloppet var lika för båda faser: fas 1 var före hästarna med EMS behandlades med kanagiflozin respektive placebo; fas två var vid behandling med kanagiflozin respektive placebo. ¹ = tester avser försök som hästarna med EMS ur forskningsprojektet där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagiflozin utsattes för.

4. Resultat

4.1 Studiepopulation

Från studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes ingick till slut nio hästar med EMS i vattenmätningen (Tabell 1). Tolv hästar var från början planerade att ingå: en häst uteslöts på grund av att den inte gick att hantera och två hästar uteslöts för att de utvecklade fång innan avresa till UDS. I gruppen som behandlades med kanagliflozin ingick fem hästar och i placebogrupperna ingick fyra hästar. Samtliga hästar (n=9) var ston mellan 6 och 19 år med en median på 13 år. I kanagliflozingruppen var medianen 11 år och placebogrupperna 14 år. Inkluderade hästraser var islandshäst (n=4), shetlandspunny (n=2), welsh mountain (n=2) och gotlandsruss (n=1).

Tabell 1. Översikt över de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes.

Hästar ¹	Hästras	Ålder (år)	Behandlingsgrupp
SA	Gotlandsruss	18	Placebo
SB	Islandshäst	13	Kanagliflozin
SC	Islandshäst	19	Kanagliflozin
SD	Islandshäst	13	Placebo
SE	Welsh mountain	6	Kanagliflozin
SF	Welsh mountain	10	Placebo
SG	Shetlandspunny	11	Kanagliflozin
SH	Islandshäst	15	Placebo
SJ	Shetlandspunny	10	Kanagliflozin

¹ = hästarnas individuella kodnummer i studiepopulationen.

Tre hästar med EMS ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes. Samtliga hästar fullföljde vattenmätningen. Detaljerad beskrivning över denna studiepopulation listas i Tabell 2.

Tabell 2. Översikt över klinisk data för de hästar med EMS (n=3) som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes.

Hästar ¹	L1	L2	L3
Ras	Shetlandspunny	Welsh cob	Gotlandsruss
Kön	Valack	Sto	Sto
Ålder (år)	12	14	22
Kroppsvikt (kg)	153	498	314
PCV (24-44 %)	30	27	26
TP (56-72 g/L)	58	65	76 ³
BCS (1-9)	6	7.5	5.5
CNS (1-5)	2.5	3	3.5
Behandlingstid ² (år)	2	1	1

¹ = hästarnas individuella kodnummer i studiepopulationen. ² = tid hästarna behandlades med kanagliflozin. ³ = över referensvärde. PCV = hematokrit, TP = totalprotein, BCS = body condition score, CNS = cresty neck score.

4.2 Klinisk undersökning

Hästar från studie där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes

Samtliga hästar med EMS (n=9) bedömdes vara vid gott AT och normohydrerade efter den kliniska undersökningen och blodanalyserna. Två hästar låg vid andra vattenmätningen lindrigt under referensvärdet för TP: en häst som behandlades ur kanagliflozingruppen och en häst ur placebogruppen. Ingen av hästarna låg utanför referensvärdet för PCV. Se *Tabell 3* för detaljerad data.

På gruppnivå minskade kroppsvikten hos både hästarna med EMS som behandlats med kanagliflozin samt hästarna med EMS som behandlats med placebo. kroppsvikt. Medelvikten minskade med 5 kg för kanagliflozingruppen och 3.5 kg för placebogruppen. En häst ur kanagliflozinsgruppen ökade däremot 3 kg i kroppsvikt. Majoriteten av hästarna med EMS (n=6) låg vid första vattenmätningen inom normal BCS = 4-6 (*Tabell 3*). Resterande hästar med EMS (n=3) hade BCS>6. Vid andra vattenmätningen hade en häst ur kanagliflozingruppen minskat ett halvt poäng på BCS-skalan till BCS=6 och bedömdes då vara vid normalhull. Ingen förändring i BCS sågs hos de andra hästarna med EMS ur kanagliflozingruppen eller placebogruppen (n=8). Samtliga hästar ur båda behandlingsgrupper (n=9) hade CNS≥2 samt låg kvar på sin respektive CNS mellan första och andra vattenmätningen. I *Tabell 3* listas respektive individs BCS och CNS.

Tabell 3. Data från klinisk undersökning och blodanalyser för de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes.

Hästar ¹	PCV 1 ² (24-44 %)	PCV 2 ³ (24-44 %)	TP 1 ² (56-72 g/L)	TP 2 ³ (56-72 g/L)	Kroppsvikt 1 ² (kg)	Kroppsvikt 2 ³ (kg)	Viktskillnad ⁴ (kg)	BCS 1 ² (1-9)	BCS 2 ³ (1-9)	CNS ⁵ (1-5)
Kanagliflozin										
SB	29	28	57	54 ⁶	345	332	-13	4.5	4.5	2
SC	31	31	65	63	387	378	-9	6	6	3
SE	32	28	71	64	250	253	3	8	8	4
SG	28	26,5	59	64	145	142	-3	6	6	2.5
SJ	28.5	26	70	65	208	204	-4	6.5	6	3
Placebo										
SA	30	26	68	52 ⁶	342	340.5	-1.5	5.5	5.5	3
SD	31	30	64	65	363-5	363	-0.5	6	6	2.5
SF	31	32	69	64	220.5	219	-1.5	6	6	3
SH	28	30	61	59	460	448.5	-11.5	7.5	7.5	3.5

¹ = hästarnas individuella kodnummer i studiepopulationen, ² = vid första vattenmätningen, ³ = vid andra vattenmätningen, ⁴ = skillnad i kroppsvikt mellan första och andra vattenmätningen, ⁵ = hopslagen data för likvärdig CNS från första och andra vattenmätningen, ⁶ = under referensvärde. PCV = hematokrit, TP = totalprotein, BCS = body condition score, CNS = cresty neck score.

Hästar från studie där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes

Hästarna med EMS från studien där effekter av långtidsbehandling med kanagliflozin undersöktes (n=3) bedömdes vara vid gott AT och normohydrerade efter den kliniska undersökningen och blodanalyserna (Tabell 2). En av hästarna låg över referensvärdet för TP, en indikation på dehydrering. Den kliniska undersökningen och värden för PCV antydde däremot inte tecken på dehydrering. En häst hade BCS=7.5 medan resterande två hästar låg inom referensvärdet BCS=4-6. Samtliga hästar hade $CNS \geq 2.5$. Se *Tabell 2* för klinisk data på individnivå.

4.3 Vattenmätning

Hästar från studie där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes

Vid den första vattenmätningen, innan hästarna med EMS påbörjade behandling med kanagliflozin respektive placebo (n=9), varierade det frivilliga vattenintaget mellan 39.1-74.0 mL/kg KV/dag. I *Tabell 4* listas det frivilliga vattenintaget för respektive häst. Det genomsnittliga frivilliga vattenintaget innan behandling med kanagliflozin respektive placebo var 59.1 (± 11.1) mL/kg KV/dag och medianen 59.0 (± 11.1) mL/kg KV/dag.

Det frivilliga vattenintaget för kanagliflozingruppen (n=5) före behandling med kanagliflozin var i medelvärde 62.5 (± 10.1) mL/kg KV/dag och medianen var 62.1 (± 10.1) mL/kg KV/dag. För placebogruppen (n=4) var det frivilliga vattenintaget före behandling med placebo i medelvärde 54.8 (± 10.8) mL/kg KV/dag och i median 55.6 (± 10.8) mL/kg KV/dag.

Vid den andra vattenmätningen var medelvärdet för det frivilliga vattenintaget för kanagliflozingruppen 64.3 (± 13.2) mL/kg KV/dag och medianen 68.6 (± 13.2) mL/kg KV/dag. Fyra hästar i kanagliflozingruppen ökade numeriskt sitt frivilliga vattenintag, beräknat i mL/kg KV/dag (*Tabell 4*). En häst som behandlades med kanagliflozin minskade numeriskt sitt frivilliga vattenintag med 12.8 mL/kg KV/dag (*Tabell 4*). Den individuella spridningen av det frivilliga vattenintaget för kanagliflozingruppen var 48.2-79.1 mL/kg KV/dag och i *Tabell 4* listas det frivilliga vattenintaget för respektive häst.

I placebogruppen var det frivilliga vattenintaget vid den andra vattenmätningen i medelvärde 60.0 (± 11.3) mL/kg KV/dag och i median 60.0 (± 11.3) mL/kg KV/dag. Tre hästar ur placebogruppen ökade numeriskt sitt frivilliga vattenintag vid den andra vattenmätningen (*Tabell 4*). En häst ur placebogruppen minskade numeriskt sitt frivilliga vattenintag med 1.3 mL/kg KV/dag (*Tabell 4*). Den individuella

spridningen av det frivilliga vattenintaget för placebogrupperna var 46.8-73.1 mL/kg KV/dag och i *Tabell 4* listas det frivilliga vattenintaget för respektive häst.

Beskrivet i L/dag hade en häst ur kanagliflozingruppen lika stort frivilligt vattenintag vid båda vattenmätningar, medan en häst hade ett lägre numeriskt frivilligt vattenintag (*Tabell 4*). Liknande resultat erhöles i placebogrupperna. Tre hästar ur kanagliflozingruppen och två hästar ur placebogrupperna ökade numeriskt sitt frivilliga vattenintag, räknat i L/dag (*Tabell 4*). I *Tabell 4* listas medelvärde och median för kanagliflozin- respektive placebogruppernas frivilliga vattenintag i L/dag, samt det frivilliga vattenintaget i L/dag för respektive häst.

Hästar från studie där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes

Medelvärdet för det frivilliga vattenintaget för hästarna med EMS som ingick i studien där långtidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes var 49,7 (± 7.5) mL/kg KV/dag. Medianen för dessa hästar var 45,8 (± 7.5) mL/kg/dag. Beräknat i mL/kg KV/dag hade en av hästarna ett numeriskt högre frivilligt vattenintag i jämförelse med de andra två hästarna, som låg nära varandra i värde (*Tabell 5*). I *Tabell 5* listas det frivilliga vattenintaget för respektive häst, samt det frivilliga vattenintaget beskrivet i L/dag.

4.4 Veckodagböcker

Enligt veckodagböckerna för hästarna med EMS ur kanagliflozingruppen upplevde inte hästägarna till tre hästar (SB, SC, SG) att hästarna urinerade mer. Hästägaren till en häst (SE) upplevde att hästen urinerade mer mot slutet av perioden den var hemma. För samma häst (SE) upplevde hästägaren att hästen hade ett ökat frivilligt vattenintag under hela perioden den var hemma. För en av hästarna (SJ) fanns inga uppgifter rapporterade i veckodagboken rörande urinering och vattenintag.

För hästarna med EMS ur placebogrupperna var det en hästägare till en häst (SA) som upplevde att hästen urinerade mindre än vanligt tiden den var hemma. En annan hästägare upplevde att sin häst (SD) urinerade något mer än vanligt under hela perioden den var hemma. Hästägaren till en häst (SF) upplevde att hästen urinerade mer än vanligt mot slutet av perioden. Samma hästägare upplevde att hästen (SF) hade ett ökat frivilligt vattenintag ute i hagen under hela perioden. För en häst (SH) var veckodagboken svårtolkad, där hästägaren upplevde att hästen urinerade som innan behandling men samtidigt mindre. Hästägaren beskrev även att hästen sista veckan inför andra vattenmätningen var brunstig och upplevdes upprörd.

Tabell 4. Data från första och andra vattenmätningen för de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes.

Hästar ¹	Mätning 1 ² (mL/kg KV/dag)	Mätning 2 ³ (mL/kg KV/dag)	Skillnad ⁴ (mL/kg KV/dag)	Mätning 1 ² (L/dag)	Mätning 2 ³ (L/dag)	Skillnad ⁴ (L/dag)
Kanagliflozin						
SB	46.4	48.2	1.8	16	16	0
SC	72.4	76.3	3.9	28	28.85	0.85
SE	74.0	79.1	5.1	18.5	20	1.5
SG	62.1	49.3	-12.8	9	7	-2
SJ	57.7	68.8	10.9	12	14	2
medelvärde (±sd)	62.5 (±10.1)	64.3 (±13.2)	1.78 (±7.9)	16.7 (±6.5)	17.2 (±7.2)	0.5 (±1.4)
median (±sd)	62.1 (±10.1)	68.6 (±13.2)	3.9 (±7.9)	16 (±6.5)	16 (±7.2)	0.9 (±1.4)
Placebo						
SA	68.7	69.0	0.3	23.5	23.5	0
SD	52.3	51.0	-1.3	19	19	-0.5
SF	59.0	73.0	14.1	13	13	3
SH	39.1	46.8	7.7	18	18	3
medelvärde (±sd)	54.8 (±10.8)	60.0 (±11.3)	5.2 (±6.2)	18.4 (±3.7)	19.8 (±2.8)	1.4 (±1.6)
median (±sd)	55.6 (±10.8)	60.0 (±11.3)	4.0 (±6.2)	18.5 (±3.7)	19.8 (±2.8)	1.5 (±1.6)
Total						
medelvärde (±sd)	59.1 (±11.1)	-	-	17.4 (±5.5)	-	-
median (±sd)	59.0 (±11.1)	-	-	18 (±5.5)	-	-

¹ = hästarnas individuella kodnummer i studiepopulationen, ² = vid första vattenmätningen, ³ = vid andra vattenmätningen, ⁴ = skillnad i frivilligt vattenintag mellan första och andra vattenmätningen. KV = kroppsvikt, sd = standardavvikelse.

Tabell 5. Data från vattenmätningen för de hästar med EMS (n=3) som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes.

Hästar ¹	Frivilligt vattenintag (mL/kg KV/dag)	Frivilligt vattenintag (L/dag)
L1	45.8	6.5 + 0.5 ²
L2	60.2	30
L3	43.0	13.5
medelvärde ($\pm sd$)	49.7 (± 7.5)	16.8 (± 9.7)
median ($\pm sd$)	45.8 (± 7.5)	13,5 (± 9.7)

¹ = representerar hästarnas individuella kodnummer i studiepopulationen. ² = 0,5 liter vattenintag blandat med pelleterat foder. KV = kroppsvikt, sd = standardavvikelse.

4.5 Utomhustemperatur

Utomhustemperatur och väderförhållanden för varje vattenmätning för respektive häst beskrivs i *Tabell 6*. Spridningen för utomhustemperaturen för hela studieperioden var (-5.8) - 9.7 °C. Högst uppmätta utomhustemperatur erhöles i oktober månad. Lägst uppmätta utomhustemperatur erhöles i januari månad. Den lägst uppmätta utomhustemperaturen erhöles då en häst (SG) ur studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes genomgick sin andra vattenmätning. Vid avläsning av vattenhinken i rasthagen uppmärksammades vid detta tillfälle ett tunt lager is på vattenytan i hinken. Isen var så pass tunn att hästen på egen hand gjort ett hål genom isen för att kunna dricka. Utomhustemperaturen varierade som mest i mars månad.

Tabell 6. Översikt över utomhustemperaturen och väderförhållanden vid respektive vattenmätning för de hästar med EMS (n=9) som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes, samt de hästar med EMS (n=3) som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes.

Hästar ¹	Månad 1 ²	Temperatur 1 ² (°C)	Väderförhållande 1 ²	Månad 2 ³	Temperatur 2 ³ (°C)	Väderförhållande 2 ³
<i>Korttidsstudie</i>		<i>min</i>	<i>max</i>		<i>min</i>	<i>max</i>
SA+SB	Oktober	5.9	9.7	November	7.0	7.6
SC+SD	November	0.6	1.0	December	0.2	0.5
SE+SF	November	-0.6	-0.1	December	-3.1	-2.8
SG	December	4.8	5.0	Januari	-5.8	-5.5
SH+SJ	Februari	-3.9	-0.6	Mars	-0.2	4.4
Långtidsstudie						
L1	Oktober	1.4	3.3	-	-	-
L2+L3	November	7.0	7.6	-	-	-

¹ = hästarnas individuella kodnummer i studiepopulationen för respektive studie, där kort- och långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes, ² = vid första vattenmätningen, ³ = vid andra vattenmätningen.

5. Diskussion

5.1 Metoddiskussion

Detta kandidatarbete var en del av ett redan uppstartat forskningsprojekt vid SLU, där kort- och långtidseffekter av SGLT2-hämmaren kanagliflozin undersöktes hos hästar med EMS. Hästar med EMS remitterade av veterinärer efter hästägares medgivande inkluderades baserat på de inklusionskriterier som beslutats av de ansvariga för forskningsprojektet. Ett kriterium var att hästarna hade EMS utan andra systemiska sjukdomar, som exempelvis PPID. Att hästarna inte hade PPID var relevant för detta arbete för att minimera confounderbias, eftersom PPID också är en differentialdiagnos för PU/PD (Waldrige 2015). Genom att exkludera hästar med PPID säkerställdes det att förändringar i det frivilliga vattenintaget berodde på behandlingen med kanagliflozin och inte differentialdiagnosen PPID.

Hästarna med EMS i detta kandidatarbete (n=12) var alla ston, utom häst L1 (Tabell 2). Detta berodde på att vissa analyser i studien där kort- och långtidseffekter av SGLT2-hämmaren kanagliflozin undersöktes krävde anläggning av urinkateter och detta ansågs vara enklare på ston. Urvalet begränsades även av att de inkluderade hästarna med EMS var remitterade av veterinärer. Hästar med EMS vars hästägare inte fick vetskap om studien där kort- och långtidseffekter av SGLT2-hämmaren kanagliflozin undersöktes exkluderades indirekt på grund av detta. För att bredda urvalet hade det också varit fördelaktigt att nå ut direkt till hästägare med hästar med EMS. Det finns däremot flera risker med denna urvalsmetod. En risk är att endast nå ut till hästägare som är mer intresserade av att läkemedlet har effekt. Ytterligare en risk är att hästägare anmäler hästar som inte uppnår inklusionskriterierna men som kunde ha exkluderats av remitterande veterinär. Hästarna hade då inte behövt utsättas för onödigt lidande i form av transport och provtagning på UDS, Uppsala.

Ytterligare begränsningar i urvalet av studiepopulationen i detta kandidatarbete var att hästägarna hade möjlighet att transportera hästarna med EMS till UDS vid två tillfällen under loppet av en månad, samt att studiepopulationen endast bestod av tolv hästar. Tre hästar ur studien där korttidseffekter av behandling med

kanagliflozin undersöktes exkluderades. Hur representativa de erhållna resultaten i detta kandidatarbete är för samtliga hästar med EMS och hästar som behandlas med kanagliflozin i Sverige och internationellt kan därför ifrågasättas. För att öka studieresultatens applicerbarhet på en större målpopulation kan studiepopulationen ökas. Detta kräver däremot mer resurser och tid att genomföra.

Författarna till detta kandidatarbete var blindade för vilka hästar som behandlades med kanagliflozin respektive placebo i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes. Syftet med att blinda författarna var att minimera risk för observationsbias. De tre hästar som ingick i studien som undersökte långtidseffekter av kanagliflozin hade behandlats med kanagliflozin i ett (n=2) och två (n=1) år. Författarna till detta kandidatarbete visste därmed att hästarna var behandlade. Syftet med att inkludera dessa hästar var att undersöka hur det frivilliga vattenintaget påverkades på lång sikt vid behandling med kanagliflozin. Resultatet från dessa hästar jämfördes med 50 mL/kg KV/dag, som i detta kandidatarbete representerade genomsnittligt dagligt frivilligt vattenintag för friska hästar.

För att genomföra en vattenmätning av det frivilliga vattenintaget hos hästar med EMS, före och vid behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin eller placebo, fick hästarna i denna kliniska studie dricka vatten ur hinkar uppbundna med ett rep och karbinhake samt tre stöttande balsnören. Hästarna drack ur hinkar á 20 L och hinkarna fylldes med 16 L vatten. Anledning till att hinkarna fylldes med 16 L vatten var på grund av hinkarnas utformning. De hade en tydlig kant vid måttet för 16 L, vilket förenklade både påfyllning av vatten i hinkarna vid vattenmätningarnas start samt den okulära avläsningen av vattenmängden.

Till en början var planen att med en våg väga varje hink á 20 L respektive 10 L, först utan vatten för att veta hinkarnas medelvikt. Efter att de tomma hinkarna vägts skulle de därefter fyllas med vatten motsvarande 16 kg respektive 10 kg enligt vattens densitet, där 1 kg vatten ungefär är lika med 1 L. Önskad vattenmängd att fylla hinkarna med var 16 L respektive 10 L. Efter mätningen skulle kvarvarande vattenmängd mätas genom att väga hinkarna. Vid förberedelserna inför den första vattenmätningen byttes däremot denna metod ut mot den som beskrivs i arbetet. Att väga hinkarna krävde för mycket arbete, dels på grund av att hinkarna satt fast med balsnören, dels på grund av att det krävde mer arbete för de personer som hjälpte till med vattenmätningen.

Författarna till detta arbete hade begränsade möjligheter att avläsa vattenmängden i slutet av varje vattenmätning. Hjälp erhöles stundvis av personal från UDS hästklinik men framför allt av dem som var ansvariga för studierna som undersökte kort- och långtidseffekter av kanagliflozinbehandling på hästar med EMS.

Författarna fick därmed förlita sig på att dessa personer avläste kvarvarande vattenmängd korrekt, utan någon möjlighet att själva kontrollera. Det var däremot alltid författarna som påbörjade varje vattenmätning. Vid start av varje vattenmätning sattes informations- och instruktionsblad upp på boxdörren till respektive häst i stallet (Bilaga 1), med instruktioner för hur vattenavläsningen skulle utföras. Instruktioner för vidtagande åtgärder om vattnet skulle ta slut i hinkarna fanns även beskrivet. Detta informations- och instruktionsblad användes för att minska risken för felaktigt utförda avläsningar. Initialt var även tanken att avläsning av kvarvarande vattenmängd i hinkarna skulle göras fyra gånger om dagen (Bilaga 2), för att lättare korrigera om något i vattenmätningarna gick fel. I slutändan avlästes den kvarvarande vattenmängden endast två gånger, enligt arbetets beskrivna metod, på grund av tidsbrist.

Vid två separata vattenmätningstillfällen uppstod störningar på grund av att personer som inte var författarna för detta arbete avvek från vattenmätningens instruktioner, eller utförde subjektiva bedömningar. Vid det ena tillfället hade häst SC vid sin andra vattenmätning kliat sig på en av vattenhinkarna i boxen, vilket gjorde att vatten spilldes ur hinken. En person från en de ansvariga för studierna som undersökte kort- och långtidseffekter av kanagliflozin var närvarande när detta skedde. Den förlorade vattenmängden uppskattades till 2 L. Personen som uppskattade den förlorade vattenmängden var den ansvariga personen för forskningsprojektet där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes. Trots detta så är bedömningen att 2 L vatten spilldes ut subjektiv. Det gick inte att på ett objektivt sätt kontrollera den egentligt förlorade vattenmängden. Förlorad vattenmängd via spill orsakade av hästarna är en generell felkälla för vattenmätningens metod, eftersom hästarna inte var kontinuerligt observerade. Vid beräkning av vattenmätningens resultat för häst SC lade författarna för arbetet till 2 L vatten till den vattenmängd som var kvar i hinkarna i slutet av mätningen. Detta ämnade kompensera för de uppskattade 2 L vatten som spilldes ut av häst SC. Resultatet för denna häst inkluderas på grund av redan få individer i studiepopulationen. Om häst SC exkluderats hade det frivilliga vattenintaget för hästarna med EMS som behandlats med kanagliflozin blivit 61.3 (\pm 13.1) mL/kg KV/dag, ett lägre medelvärde (\pm sd) i jämförelse med kandidatarbetets aktuella resultat (Tabell 4).

Vid den första vattenmätningen för häst SD inträffade den andra störningen bland arbetets vattenmätningar. Då fylldes hästens ena vattenhink á 20 L upp med 5 L vatten av en utomstående person. Anledningen till detta noterades inte på mätlistan. Detta var inte i enlighet med vattenmätningens instruktioner (Bilaga 1), vilka angav att den hink som var förfylld med 10 L vatten skulle användas om vattnet i hinkarna á 20 L tog slut. Resultatet för häst SD inkluderades trots denna störning, eftersom

vattenmängden i slutändan inte hade påverkats då inget vatten hade spillts ut. Dessutom var den påfyllda vattenmängden noggrant dokumenterad på mätlistan av den som fyllt på. Det totala frivilliga vattenintaget för häst SD är däremot något som kan ha påverkats när personen fyllde på 5 L vatten. För att ytterligare minska risken för att vattenmätningens instruktioner inte efterföljdes placerades ännu ett instruktionsblad på boxdörren. Dessa instruktioner uppmärksammade om att en vattenmätning pågick och ombad därmed personer som hanterade hästarna att ta hänsyn. Instruktionerna för vattenmätningen reviderades också två gånger för att försöka förtydliga dessa. Se *Bilaga 1* för slutgiltiga revisionen.

För att minska risken för vattenspill orsakade av hästarna blev hinkarna uppbundna med tre balsnören, utöver det rep med karbinhake som hinkarna redan hängde i. I boxen hängdes hinkarna i höjd med hästens bringa. I rasthagen stod hinkarna på marken och fästes mot en av staketets metallstolpar med tre balsnören. Denna upphängningsanordning fungerade väl men häst SE lyckades välta sin hink i rasthagen vid sitt första vattenmätningstillfälle. Vid det tillfället började mätningen om från klockan 10:00 dag två och fortgick 24 timmar framåt. Det innebar att häst SE stod uppbunden mellan klockan 07:00 och 10:00 dag tre samtidigt som forskarlaget för studien som undersökte korttidseffekter av kanagliflozin utförde tester på hästen. Eftersom vattenmätningen även började om från klockan 10:00 dag två för häst SE innebar det att hästen endast utfodrades tre gånger under vattenmätningens period, till skillnad från de andra hästarna som utfodras fyra gånger (Figur 2). Studier har visat att hästar dricker mer i samband med foderintag (Sufit et al. 1985; Kristula & McDonnell 1994). En risk finns därför att det frivilliga vattenintaget för häst SE var lägre vid den första vattenmätningen. Den medföljande potentiellt för höga ökningen av det frivilliga vattenintaget för häst SE kan därmed i sin tur ha givit en högre ökning i det frivilliga vattenintaget mellan vattenmätningarna för kanagliflozingroupen. Häst SE hade tillgång till sin vattenhink under tiden den stod uppbunden. Att kontinuerligt under vattenmätningarna använda filmkamera för att spela in hästarnas beteenden, likt metoden i studien av Kristula och McDonnell (1994), är ett sätt utvärdera hästarnas frivilliga vattenintag i förhållande till utfodring och hästarnas ätmönster.

Sneddon och Colyn (1991) utvärderade en metod för att på ett praktiskt sätt mäta hästens dagliga frivilliga vattenintag. En anordning utformades för att minimera risken att hästarna spillde vatten eller välte vattenhinken. Hinken var inbäddad i betong med två järnstänger fastsatta i höjd med hinkens överkant. Bredden mellan järnstängerna var något större än bredden för hästarnas underkäke och begränsade häftiga sidorörelser och spill orsakade av hästarna. För att ytterligare minska risk för vattenspill placerade Sneddon och Colyn (1991) en bred och upphöjd gummikant på hinkens kant. Denna typ av anordning som Sneddon och Colyn

(1991) beskriver hade varit användbar vid utförandet av vattenmätningen i detta kandidatarbete. Sneddon och Colyn (1991) erhöll resultat med låg variation mellan individerna, där vattenspill var medräknat. Om metoden som beskrivs av Sneddon och Colyn (1991) använts hade ovan nämnda störningsmoment kring vattenspill orsakade av hästarna troligtvis kunnat undvikas. Det var dock inte möjligt att använda en anordning likt den beskriven av Sneddon och Colyn (1991), då författarna till detta kandidatarbete hade begränsat med resurser och tid. En betonganordning likt den av Sneddon och Colyn (1991) hade även tagit för mycket plats i hästarnas respektive box.

Till skillnad från andra studier (Tasker 1967a; Groenendyk 1988) har detta arbete endast undersökt det frivilliga vattenintaget utan att samtidigt mäta den dagliga urinvolymen. För att samla in och mäta den dagliga urinvolymen använde sig Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988) av en anordning som hästarna bar under studieperioden. För detta kandidatarbete ansågs det däremot vara för komplicerat att utföra en mätning av den dagliga urinvolymen. Det ingick dessutom inte i ansökan till den etiska nämnden. Hästarna som ingick i studierna av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988) var dessutom valacker. Studiepopulationen för detta kandidatarbete var ston, förutom häst L1 som var valack. Utöver att låta hästarna i detta arbete under en längre period behöva acklimatisera sig till den anordning för mätning av daglig urinvolymer som användes av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988), så hade anordningen även behövt anpassas för att fungera på ston. Möjlighet till acklimatisering av en anordning som samlar upp urin fanns även inte, då detta arbete förhöll sig till arbetsrutinerna i studierna som undersökte kort- och långtidseffekter av kanagliflozin på hästar med EMS.

Att mäta urinvolymer samtidigt som vattenintaget utförs på grund av att vattenintaget och urinvolymen står i förhållande till varandra (Hines 2018). I en studie av Tasker (1967b) stod fyra hästar utan foder och vatten i åtta dagar. Så fort möjligheten att dricka försvann för dessa hästar så minskade hästarnas urinvolymer. Tasker (1967b) förklarar att det är kroppens sätt att motverka dehydrering. En minskning av den intra- och extracellulära vätskevolymer leder till ökad törst (Hines 2018). Det var däremot ingen av hästarna i detta arbete som bedömdes vara dehydrerade. Därmed kan det antas att ökad törst bland detta arbetes studiepopulation inte berodde på dehydrering. Det frivilliga vattenintaget påverkas även av vattenförluster via träck och omätbara förluster som svett och respiratorisk kondens (Groenendyk et al. 1988). Liksom att en mätning av urinvolymer inte var möjlig att genomföra i detta arbete så fanns inte heller resurser eller tid att mäta vattenförluster via träck.

Data för utomhustemperaturen vid varje vattenmätning samlades in från SMHI (2024a; 2024b) och väderstationen som användes var Uppsala Aut, belägen i

centrala Uppsala. Eftersom UDS hästklinik vid SLU, där denna kliniska studie genomfördes, ligger strax utanför centrala Uppsala är det rimligt att anta att en viss temperaturskillnad existerar mellan platserna. I brist på andra mätmetoder ansågs däremot data från väderstationen Uppsala Aut representativ nog även för området kring SLU. Författarna till detta arbete insåg dessutom i efterhand att utomhustemperaturen var intressant data att inkludera. Det finns en väderstation vid SLU (SMHI 2024c) men den har varit ur bruk sedan 2003. De subjektiva beskrivande väderobservationer som utfördes av kandidatarbetets författare var fåtaliga (Tabell 6). De beskrivningar som förekommer dokumenterades för att väderförhållandena vid de vattenmätningarna skilde sig märkbart från de andra vattenmätningarna. Att vissa vattenmätningar inte har någon väderbeskrivning (Tabell 6) beror dels på att de väderförhållanden för de vattenmätningarna inte ansågs avvika från klart till halvklart väder, dels på grund av att författarna missat att dokumentera det. I den slutgiltiga dataanalysen beaktades därför utomhustemperaturen.

5.2 Resultatdiskussion

Frivilligt vattenintag hos hästar med EMS

Vid den första vattenmätningen, innan behandling med kanagliflozin respektive placebo påbörjades, hade hästarna med EMS (n=9) ett genomsnittligt frivilligt vattenintag på 59.1 (± 11.1) mL/kg KV/dag. Medianen var 59.0 (± 11.1) mL/kg KV/dag. Numeriskt ligger medelvärdet och medianen för det frivilliga vattenintaget högre för hästarna med EMS, jämfört med de friska hästar ur studierna av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988). Det genomsnittliga frivilliga vattenintaget som erhöles av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988) var 54 mL/kg KV/dag respektive 55 mL/kg KV/dag. Medianen för det frivilliga vattenintaget var 55 mL/kg KV/dag (Tasker 1967a) och 52 mL/kg/dag (Groenendyk et al. 1988), enligt beräkningar som författarna till detta kandidatarbete gjort själva.

Det är oklart om de numeriskt högre värdena erhållna i detta kandidatarbete är statistiskt signifikanta, i jämförelse med Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988), eftersom inga statistiska analyser har utförts. Vid litteratursökningen upplevdes ingen konsensus råda kring vad som anses vara acceptabel normalvariation för hästens frivilliga vattenintag. Sneddon och Colyn (1991) använde sig av 10 % som acceptabel normalvariation avseende frivilligt vattenintag för individer i förhållande till gruppens medelvärde. Om detta tillämpas på 50 mL/kg KV/dag, vilket användes som utgångspunkt för genomsnittligt normalt frivilligt vattenintag i detta kandidatarbete, så är en accepterad normalvariation 45-55 mL/kg KV/dag. Detta kan styrka att hästarna med EMS har ett högre frivilligt

vattenintag. Måttet för normalvariation på 10 % från Sneddon och Colyn (1991) är däremot inget standardiserat vetenskapligt statistiskt variationsmått. Det föder dock en intressant diskussion kring vad som anses vara normal variation för frivilligt vattenintag hos hästar.

Det var inte förväntat att det frivilliga vattenintaget skulle vara numeriskt högre hos hästarna med EMS i detta kandidatarbete, i jämförelse med 50 mL/kg KV/dag och de friska hästarna ur studierna av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988). Det finns ingen entydig förklaring. Till författarna av detta kandidatarbetes kännedom finns inget vetenskapligt stöd för att hästar med EMS har ett högre frivilligt vattenintag i jämförelse med friska hästar. Trots detta beskriver Waldrige (2015) att ett ökat frivilligt vattenintag kan uppstå hos hästar med EMS på grund av hyperglykemi som uppstår i samband med foderintag. Hyperglykemi, glukosuri och PU/PD hos häst är däremot symtom som förknippas med diagnosen diabetes mellitus typ 2, en sällsynt diagnos bland hästar (Durham et al. 2009). Hästarna med EMS (n=9) från studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes hade efter fasteprov blodglukosvärden inom referensintervallet 4.5-6.5 mmol/L. Detta är opublicerad data och något som inte bör orsaka en glukosuri hos hästarna med EMS¹. Hästarna med EMS i detta kandidatarbete hade ett numeriskt högre frivilligt vattenintag i jämförelse med friska hästar (Tasker 1967a; Groenendyk et al. 1988). Eftersom statistisk analys inte genomförts, bör framtida studier undersöka huruvida hästar med EMS har ett högre frivilligt vattenintag, utreda bakomliggande orsaker och utföra statistiska analyser.

Den individuella spridningen av det frivilliga vattenintaget hos hästarna med EMS i detta kandidatarbete var 39.1-74.0 mL/kg KV/dag. Detta är i likhet med den individuella spridning av frivilligt vattenintag som erhöles bland friska hästar i tidigare studier (Tasker 1967a; Groenendyk et al. 1988). Det är intressant att variationen i frivilligt vattenintag var så pass stor hos friska hästar ur studierna av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. 1988, eftersom samtliga hästar i respektive studie var av samma ras och storlek, hade lika utfodringsrutiner och utsattes för lika mycket fysisk aktivitet. Ökad fysisk aktivitet kan öka hästens frivilliga vattenintag (Hinton 1978). Varken hästarna i studierna av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988) eller hästarna med EMS i detta kandidatarbete utförde fysiskt arbete.

För kort aklimatiseringsperiod kan vara en orsak till att hästarna med EMS i detta kandidatarbete hade ett numeriskt högre vattenintag, i jämförelse med 50 mL/kg KV/dag och de friska hästarna ur studierna av Tasker (1967a) och Groenendyk et al. (1988). I detta kandidatarbete fick hästarna med EMS mindre än 24 timmar på

¹ Elin Svonni, legitimerad veterinär och specialist i hästens sjukdomar, doktorand och universitetsadjunkt vid Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU, 2024-04-26

sig att acklimatisera sig till miljön på UDS. Stress och understimulans på grund av miljöombyte är en faktor som kan öka hästens frivilliga vattenintag (Knottenbelt 2000). De friska hästarna i studien av Groenendyk et al. (1988) fick minst tio dagar för acklimatisering. Det vore intressant att se om en längre acklimatiseringsperiod på UDS för hästarna med EMS i detta kandidatarbete hade förändrat det frivilliga vattenintaget. En längre acklimatiseringsperiod var dock inte möjlig på grund av att detta kandidatarbete var begränsat av det forskningsprojektet hästarna med EMS ingick i. Framtida studier bör låta hästarna med EMS få en längre acklimatiseringsperiod på kliniken innan vattenmätningen påbörjas.

Utomhustemperatur är en faktor som kan påverka hästarnas frivilliga vattenintag. Groenendyk et al. (1988) beskriver ett samband mellan höga utomhustemperaturer och ökat frivilligt vattenintag, där högsta frivilliga vattenintag på 71.0 mL/kg KV/dag erhöles vid utomhustemperaturer på ungefär 25 °C. Andra studier har visat att det frivilliga vattenintaget hos friska hästar sjunker vid utomhustemperaturer under 10 °C (Kristula & McDonnell 1994), ibland till nära 0 mL/kg KV/dag (Crowell-Davies et al. 1985 se Brinkmann et al. 2013). Trots att utomhustemperaturen i detta kandidatarbete var mellan (-5.7) - 9.7 °C (Tabell 6) så hade hästarna med EMS ändå ett numeriskt högre frivilligt vattenintag i jämförelse med friska hästar i höga utomhustemperaturer (Groenendyk et al. 1988). Däremot stod hästarna med EMS endast utomhus i rasthage på UDS fem timmar under förmiddagen och resten av tiden i ett uppvärmt stall inomhus. Det uppvärmda inomhusstallet på UDS kan ha orsakat en ändring i det frivilliga vattenintaget hos hästarna med EMS, om temperaturen skiljde sig gentemot hemmiljö. Det ska även tilläggas att vissa hästar hade tjock värmeisolerande vinterpäls medan andra var klippta och bar täcke utomhus. Hypotetiskt skulle även detta kunna ha påverkat hästarnas frivilliga vattenintag, om det påverkade hästarnas upplevelse av omgivningstemperaturen. För att utesluta omgivningstemperaturens påverkan på det frivilliga vattenintaget hos hästarna med EMS hade en längre acklimatiseringsperiod även här varit önskvärd, samt jämförande objektiva vattenmätningar i hästarnas hemmiljö.

En faktor som eventuellt kan påverka det frivilliga vattenintaget är hästens hull (Knottenbelt 2000). Knottenbelt (2000) lyfter att hästar med högre andel kroppsfett möjligtvis kan ha ett lägre vattenbehov på grund av att kroppsfett innehåller låga halter vatten (Knottenbelt 2000). I detta arbete har några samband mellan hull och frivilligt vattenintag inte påvisats hos hästar med EMS. Häst SE och häst SH hade vid första vattenmätningen högst respektive lägst frivilligt vattenintag men de var de två individer som hade högst BCS och CNS.

Halten torrsubstans i totalfoderstaten (Cymbaluk 1989; Jansson 2013) och andelen proteininnehåll i grovfoder (Connysson et al. 2006) kan påverka hästens frivilliga vattenintag. I en retrospektiv studie utförd av Cymbaluk (1989) hade hästar som utfodrades med grov- och kraftfoder med hög halt torrsubstans ett högre frivilligt vattenintag. Statistiskt signifikant ökning av frivilligt vattenintag konstaterades hos hästar som utfodrades med grovfoder med en högre andel proteininnehåll, i jämförelse med grovfoder med lägre proteininnehåll (Connysson et al. 2006). Det frivilliga vattenintaget hos hästar är även som störst i samband med fodergiva (Sufit et al. 1985; Kristula & McDonnell 1994). Dessa foderrelaterade orsaker till ökat frivilligt vattenintag hos hästar motiverar varför hästar alltid bör ha fri tillgång till vatten vid utfodring. I detta kandidatarbete hade alla hästar med EMS olika foderstater, med olika torrsubstanshalt och proteininnehåll i sin totalfoderstat. Författarna till detta kandidatarbete hade däremot inte tillgång till respektive hästs foderstat. De olika foderstaterna är något som kan ha påverkat vattenmätningens resultat, med tanke på att den individuella spridningen i hästarnas frivilliga vattenintag var så pass stor (Tabell 4). I framtida studier bör minst torrsubstanshalten för totalfoderstaten samt proteininnehållet i grovfodret inkluderas vid datainsamling.

Enligt Groenendyk et al. (1988) och Knottenbelt (2000) står hästens vattenbehov i förhållande till den metabola kroppsvikten: $KV^{0.75}$. Detta innebär att hästar av mindre storlek har ett högre vattenbehov än hästar av större storlek. Till författarna av detta kandidatarbetes kännedom beskriver däremot ingen litteratur hästens dagliga vattenbehov i form x mL/kg $KV^{0.75}$ /dag. Det dagliga vattenbehovet för hästar beskrivs endast i x mL/kg/dag, att jämföra med 132 mL/kg $KV^{0.75}$ /dag för aktiva hundar och 80 mL/kg $KV^{0.75}$ /dag katter (Haskins 1988). Av egen erfarenhet är dessa formler de som lärs ut på djursjukskötprogrammet vid SLU. Till skillnad från det frivilliga vattenintaget används den metabola kroppsvikten vid beräkning av hästens underhållsenergi (Jansson 2013). Att den inte används för beräkning av vattenbehov kan bero på att hästens frivilliga vattenintag varierar så kraftigt mellan individer på grund av flera olika faktorer, som diskuterat tidigare.

Frivilligt vattenintag vid behandling med kanagliflozin

Det frivilliga vattenintaget ökade numeriskt både i medelvärde och median för både kanagliflozin- och placebogruppen i detta kandidatarbete, där skillnaden mellan mätningarna var högre för placebogruppen (Tabell 4). Ingen av hästarna övergick gränsen på 100 mL/kg KV/dag för PD och diagnosticerades därmed inte med det. Den numeriska ökningen av det frivilliga vattenintaget kan jämföras med resultaten från en humanstudie utförd av Sha et al. (2014), där urinvolymen ökade hos personer med diabetes mellitus typ 2 som behandlats med kanagliflozin respektive placebo. Ökningen av urinvolymen hos människor behandlade med kanagliflozin

bedömdes däremot inte som signifikant (Sha et al. 2014). Eftersom hästarna med EMS i placebogrupper i detta kandidatarbete ökade sitt frivilliga vattenintag numeriskt (Tabell 4) är det också svårt att fastställa om den numeriska ökningen av det frivilliga vattenintaget i kanagliflozingruppen beror på läkemedelsbehandlingen. I humanstudier noterades dessutom att det frivilliga vattenintaget och urinvolymen återgick till normala värden inom en vecka efter påbörjad behandling med SGLT2-hämmare, ibland redan efter ett dygn (Sha et al. 2014; Iijima et al. 2015; Yasui et al. 2018). Det vore intressant att veta om det frivilliga vattenintaget numeriskt hade ökat mer för hästarna med EMS i kanagliflozingruppen i detta kandidatarbete, om fler objektiva vattenmätningar hade genomförts under de fyra veckor som hästarna med EMS behandlades med kanagliflozin respektive placebo.

Syftet med veckodagböckerna var att undersöka förändringar i hästarnas urinering och frivilliga vattenintag perioden mellan vattenmätningarna (Figur 1). I studien av Sundra et al. (2023) var det hästägare som rapporterat biverkningarna PU/PD hos hästarna som behandlades med SGLT2-hämmaren ertugliflozin. Hur hästägarna bedömde att hästarna hade utvecklat PU/PD beskrivs däremot inte (Sundra et al. 2023). Det kan därmed antas att inga objektiva mätmetoder användes vid bedömningen av hästarnas frivilliga vattenintag och urinvolymer. I likhet med studien av Sundra et al. (2023) upplevde hästägare till några av hästarna med EMS i detta kandidatarbete en ökning av det frivilliga vattenintaget och urinvolymen. Till skillnad från Sundra et al. (2023) sågs dessa förändringar i både kanagliflozin- och placebogrupper. Det var därmed svårt att dra några konkreta slutsatser av veckodagböckernas data. Svaren i veckodagböckerna var även endast hästägarnas subjektiva uppfattning av förändringar i hästarnas urinering och frivilliga vattenintag i hemmiljö. Veckodagböckerna utformades inte av författarna för detta kandidatarbete utan delgavs av forskningsprojektet där kort- och långtidseffekter av behandling med kanagliflozin undersöktes. Framtida studier bör inkludera veckodagböcker men även utföra vattenmätningar i hemmiljö likt vattenmätningen i detta kandidatarbete. Vattenmätningarna i hemmiljö kan utföras av hästägare efter instruktion från forskningsansvariga. Observationsbias kan uppstå men det ökar objektiviteten i hästarnas frivilliga vattenintag i hemmiljö i jämförelse med veckodagböcker.

Som visat ökade det frivilliga vattenintaget i mL/kg KV/dag numeriskt för hästarna med EMS i kanagliflozingruppen (Tabell 4). Häst SG hade däremot ett numeriskt minskat frivilligt vattenintag i mL/kg KV/dag. En trolig orsak kan vara att utomhustemperaturen var som kallast när denna häst genomgick sin andra vattenmätning (Tabell 6). Detta hade lett till att det bildats is på vattenytan på hästens hink i rasthagen. Som tidigare nämnt har studier visat att kalla

utomhustemperaturer (Crowell-Davies et al. 1985 se Brinkmann et al. 2013; Kristula & McDonnell 1994; Brinkmann et al. 2013) och kalla temperaturer på dricksvattnet (Kristula & McDonnell 1994) kan minska hästarnas frivilliga vattenintag. Det vore intressant att undersöka om resultatet hade ändrats för kanagliflozingruppen i framtida studier om vattenmätningarna utförs vid högre utomhustemperaturer och högre temperatur på dricksvattnet. Häst SG exkluderades inte på grund av en redan liten studiepopulation i detta arbete och att hästen lyckats göra ett litet hål i isen. För att uppmuntra hästar att dricka vatten under kalla utomhustemperaturer kan uppvärmt vatten erbjudas, då hästar hade ett högre frivilligt vattenintag om dricksvattnet hade en temperatur mellan 20-35 °C (Kristula & McDonnell 1994). Alla hästar med EMS i detta kandidatarbete drack kallt vatten. Det insågs däremot för sent i arbetsprocessen att vattentemperaturen kan påverka hästens frivilliga vattenintag.

Även placebogrupperna ökade sitt frivilliga vattenintag numeriskt, beräknat i mL/kg KV/dag (Tabell 4). Det var framför allt två hästar som låg bakom den numeriska ökningen av det frivilliga vattenintaget för placebogrupperna: häst SF och häst SH (Tabell 4). Det är oklart vad som kan vara orsaken till denna numeriska ökning. Ingen av hästarna drack mer än 100 mL/kg KV/dag. Det frivilliga vattenintaget kan därmed inte diagnosticeras som psykogen PD. Genom att vara med i studien utsattes däremot hästarna med EMS för ett miljöombyte och byte av djurhållare, faktorer som kan orsaka stress eller understimulans och som kan öka det frivilliga vattenintaget (Knottenbelt 2000; Waldridge 2015). Enligt veckodagboken för häst SH var hästen brunstig sista veckan i hemmiljö. Häst SH upplevdes även av hästägaren vara på dåligt humör. Denna information blev tillgänglig för författarna till detta kandidatarbete efter att den andra vattenmätningen för häst SH genomförts. Eventuellt brunstbeteende hos häst SH var ingenting som författarna uppmärksammade. Framtida studier som undersöker det frivilliga vattenintaget hos hästar bör inkludera beteendeobservationer med hjälp av kontinuerlig videoövervakning, för att identifiera huruvida psykogena faktorer kollade till stress och understimulans påverkar hästens frivilliga vattenintag.

Psykogen PD, eller ökad törst på grund av psykogena faktorer men som inte kan diagnostiseras som psykogen PD, är viktigt att ta hänsyn till när resultatet av vattenmätningen för kanagliflozingruppen beaktas. Som exempel hade häst SB ett högre numeriskt frivilligt vattenintag vid den andra vattenmätning (Tabell 4). Häst SB stod vid den andra vattenmätningen i isoleringsbox då en av hästarna i häst SB:s hemmastall var sjuk. Enligt den kliniska undersökningen hade häst SB inga synliga tecken på sjukdom utan var vid gott AT. En numerisk ökning i det frivilliga vattenintaget skulle därmed kunna bero på stress eller understimulans (Knottenbelt 2000; Waldridge 2015), i och med att häst SB stod ensam och inte fick möjlighet

att gå ute i rasthage. Om hästar dricker mer på grund av stress eller understimulans kan åtgärder som ökad fysisk och psykisk aktivitet, anpassningar i hästens miljö för att främja naturliga beteenden samt förlängning av hästens ättid lindra det psykogena vattenintaget (Waldrige 2015). Likt andra avvikelser från metoden som diskuterats i detta kandidatarbete inkluderades resultatet från den andra vattenmätningen för häst SB på grund av ett redan lågt antal hästar i studiepopulation. Ingen av hästarna i detta kandidatarbete (n=12) hade PD (Tabell 4).

De tre hästar som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes drack enligt *Tabell 5*. Som grupp hade de ett medelvärde på 49.7 (± 7.5) mL/kg KV/dag, nära 50 mL/kg KV/dag som användes som normalt genomsnittligt frivilligt vattenintag för friska hästar. Hästarna med EMS som ingick i studien där korttidseffekter av kanagliflozin undersöktes hade ett högre genomsnittligt frivilligt vattenintag (Tabell 4). De tre hästar ur studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes hade därmed ett lägre genomsnittligt frivilligt vattenintag. Det är däremot svårt att dra några konkreta slutsatser huruvida det lägre genomsnittliga frivilliga vattenintaget beror på att kroppen anpassat sig till behandlingen med kanagliflozin, som setts i humanstudier (Sha et al. 2014; Iijima et al. 2015; Yasui et al. 2018), eller om det beror på ett för litet urval i studiepopulationen. Som visat så är det stora variationer mellan hästarnas frivilliga vattenintag, både bland friska hästar och hästar med EMS. Ingen vattenmätning utfördes före påbörjad behandling med kanagliflozin avseende hästarna med EMS som ingick i studien där långtidseffekter av kanagliflozin undersöktes. Det är därför svårt att dra några slutsatser huruvida behandlingen har ändrat hästarnas frivilliga vattenintag.

Sammanfattningsvis hade hästarna med EMS i detta kandidatarbete (n=9) ett numeriskt högre frivilligt vattenintag i jämförelse med 50 mL/kg KV/dag samt hästar i utvald vetenskaplig litteratur. Arbetet har visat att gruppen hästar med EMS som behandlades med SGLT2-hämmaren kanagliflozin (n=5) ökade sitt frivilliga vattenintag numeriskt. Däremot ökade även placebogrupperna (n=4) sitt frivilliga vattenintag numeriskt. Om hästar med EMS och hästar som behandlas med kanagliflozin utvecklar ett ökat frivilligt vattenintag så är det viktigt att fri tillgång på vatten erbjuds (Sundra et al. 2023).

Utöver behandlingen med kanagliflozin identifierades flera faktorer som kan ha påverkat det frivilliga vattenintaget för samtliga hästar med EMS som ingick i detta kandidatarbete (n=12). Följande faktorer har belysts: utomhustemperatur och temperaturen på dricksvatten; stress; fysiskt arbete; hästens hull och metabola kroppsvikt; samt halten torrs substans i totalfoderstat och proteinhalten i grovfoder. En stor individuell spridning av det frivilliga vattenintaget påvisades hos hästarna

med EMS i detta arbetes kliniska studie. Genom arbetets litteraturöversikt identifierades även en stor spridning av det frivilliga vattenintaget hos friska hästar (Tasker 1967a; Groenendyk et al. 1988). På klinik och i hemmiljö bör därför vattenmätningar över hästars frivilliga vattenintag utföras, för att kunna individanpassa omvårdnaden och tidigt upptäcka avvikelser.

Ett fåtal tidigare kliniska studier som undersökt den friska hästens frivilliga vattenintag har använts för att jämföra med studiepopulationen i detta kandidatarbete. Vid litteratursökningen identifierades flera studier som berör hästens frivilliga vattenintag men en fullständig litteraturöversikt har legat utanför syftet för kandidatarbetet. Det kan däremot konstateras att litteraturen inte är samstämmig avseende normalt dagligt vattenbehov för friska hästar. Mycket av publicerad litteratur hänvisar till de två kliniska studier som i detta kandidatarbete använts för att beskriva den friska hästens frivilliga vattenintag (Tasker 1967a; Groenendyk et al. 1988). Summan av studerade individer från dessa två studier är nio hästar, lika många hästar som i detta kandidatarbete. Fler kliniska studier som undersöker den friska hästens frivilliga vattenbehov vid vila bör genomföras, samt en fullständig litteraturöversikt över hästens dagliga vattenbehov, för att få konsensus kring vad hästens faktiska vattenbehov är och vilka faktorer som kan påverka vattenintaget. Ur ett omvårdnadsperspektiv kan denna kunskap öka möjligheterna för personal inom svensk hästsjukvård att erbjuda god omvårdnad samt förebygga komplikationer förknippade med hästens frivilliga vattenintag.

6. Konklusion

Inga tidigare studier har undersökt hur stort det frivilliga vattenintaget hos hästar med EMS är, till författarna av detta kandidatarbetes kännedom. Resultatet från denna kliniska studie visade att det frivilliga vattenintaget var numeriskt högre i medelvärde och median hos hästar med EMS, i jämförelse med 50 mL/kg KV/dag och friska hästar från tidigare studier. Huruvida resultatet är representativt för samtliga hästar med EMS är tveksamt eftersom studiepopulationen var liten, inga statistiska analyser genomfördes och faktorer som kan påverka hästarnas frivilliga vattenintag identifierades. Numeriskt högre medelvärde och median av det dagliga frivilliga vattenintaget erhöles även hos hästarna med EMS vid behandling med kanagliflozin. Eftersom även placebogruppen ökade sitt frivilliga vattenintag är det dock svårt att bedöma om den numeriska ökningen av det frivilliga vattenintaget hos hästarna som behandlades med kanagliflozin berodde på läkemedlet. Fler studier behövs, som mäter det frivilliga vattenintaget hos hästar med EMS före och vid behandling med SGLT2-hämmare respektive placebo. Utöver att beakta olika yttre faktorer som kan påverka hästens frivilliga vattenintag bör framtida studier inkludera objektiva mätningar av hästarnas urinvolymer. Detta kan möjliggöra att slutsatser kan fastställas om EMS och SGLT2-hämmare påverkar hästarnas frivilliga vattenintag.

7. Referenslista

- Bamford, N.J., Potter, S.J., Baskerville, C.L., Harris, P.A. & Bailey, S.R. (2019). Influence of dietary restriction and low-intensity exercise on weight loss and insulin sensitivity in obese equids. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33 (1), 280–286. <https://doi.org/10.1111/jvim.15374>
- Brinkmann, L., Gerken, M. & Riek, A. (2013) Seasonal changes of total body water and water intake in Shetland ponies measured by an isotope dilution technique. *Journal of Animal Science*. 91 (8), 3750–3758. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5317>
- Carlson, G.P. (1979). Fluid Therapy in Horses with Acute Diarrhea. *The Veterinary clinics of North America. Large Animal Practice*. 1 (2), 313–329. [https://doi.org/10.1016/S0196-9846\(17\)30187-8](https://doi.org/10.1016/S0196-9846(17)30187-8)
- Carter, R.A., Geor, R.J., Burton Staniar, W., Cubitt, T.A. & Harris, P.A. (2009). Apparent adiposity assessed by standardized scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *The Veterinary Journal (1997)*. 179 (2), 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.02.029>
- Connysson, M., Muhonen, S., Lindberg, J.E., Essén-Gustavsson, B., Nyman, G., Nostell, K. & JANSSON, A. (2006). Effects on exercise response, fluid and acid-base balance of protein intake from forage-only diets in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 38 (S36), 648–653. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2006.tb05620.x>
- Cymbaluk, N.F. (1989). Water Balance of Horses Fed Various Diets. *Equine Practice*. 11 (1), 19–24.
- 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. (2016). Equine hyperinsulinemia: investigation of the enteroinsular axis during insulin dysregulation. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*. 310 (1), E61–E72. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00362.2015>

- Dholariya, S., Dutta, S., Singh, R., Parchwani, D., Sonagra, A. & Kaliya, M. (2023). Bexagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, for improvement of glycemia in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 24 (18), 2187-2198. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2269854>
- Durham, A.E., Hughes, K.J., Cottle, H.J., Rendle, D.I. & Boston, R.C. (2009). Type 2 diabetes mellitus with pancreatic beta cell dysfunction in 3 horses confirmed with minimal model analysis. *Equine Veterinary Journal*. 41 (9), 924-929. <https://doi.org/10.2746/042516409X452152>
- 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>
- Fathi, A., Vickneson, K. & Singh, J.S. (2021). SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Failure Reviews*. 26 (3), 623–642. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10038-w>
- Frank, N. (2018). Safety and Efficacy of Canagliflozin and Octreotide for Managing Insulin Dysregulation in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 32 (6), 2123-2143. [2018 ACVIM Forum Research Report Program, June 14-16, 2018, Seattle, Washinton]. <https://doi.org/10.1111/jvim.15314>
- Fulop, T., Tessier, D. & Carpentier, A. (2006). The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*. 54 (7), 375–386. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.002>
- Gao, Y.M., Feng, S.T., Wen, Y., Tang, T.T., Wang, B. & Liu, B.C. (2022). Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors—Perspectives from metabolic reprogramming. *eBioMedicine*. 83, 104215–104215. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104215>
- 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>
- Giles, S.L., Nicol, C.J., Rands, S.A. & Harris, P.A. (2015). Assessing the seasonal prevalence and risk factors for nuchal crest adiposity in domestic horses and ponies using the Cresty Neck Score. *BMC Veterinary Research*. 11 (1), 13–13. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0327-7>

- Groenendyk, S., English, P.B. & Abetz, I. (1988). External balance of water and electrolytes in the horse. *Equine Veterinary Journal*. 20 (3), 189–193.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1988.tb01497.x>
- Grondin, T.M. & Dewitt, S.F. (2010). Normal Hematology of the Horse and Donkey. I: Schalm, O.W., Weiss, D.J. & Wardrop, K.J. (red.) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6. ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell. 821-828.
- Haskins, S.C. (1988). A Simple Fluid Therapy Planning Guide. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animals)*. 3 (3), 227-236.
- Hediger, M.A. & Rhoads, D.B. (1994). Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiological Reviews*. 74 (4), 993–1026.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.4.993>
- 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>
- Hines, M.T. (2018). Chapter 7 - Clinical Approach to Commonly Encountered Problems. I: Reed, S.M., Bayly, W.M. & Sellon, D.C. (red) *Equine Internal Medicine (Fourth Edition)*. Elsevier Inc. 232–310. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44329-6.00007-3>
- Hinton, M. (1978). On the Watering on Horses: A Review. *Equine Veterinary Journal*. 10 (1), 27-31. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1978.tb02210.x>
- Hunt, R.J. (1993). A retrospective evaluation of laminitis in horses. *Equine Veterinary Journal*. 25 (1), 61–64. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1993.tb02903.x>
- Iijima, H., Kifuji, T., Maruyama, N. & Inagaki, N. (2015). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Advances in therapy*, 32 (8), 768–782.
<https://doi.org/10.1007/s12325-015-0234-0>
- Jansson, A. (2013). *Utfodringsrekommendationer för häst*. (289). Sveriges lantbruksuniversitet. Institutionen för husdjurens utfodring och vård. ISSN: 0347-9838
- Johnson, P.J. (2002). The equine metabolic syndrome: Peripheral Cushing's syndrome. *The 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)

- Kalra, S., Singh, V. & Nagrale, D. (2016) Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Advances in Therapy*. 33 (9), 1502-1518. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0379-5>
- 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://dx.doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i4.14>
- Kirkwood, N.C., Hughes, K.J. & Stewart, A.J. (2022). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID) in Horses. *Veterinary Sciences*. 9 (10), 556-. <https://doi.org/10.3390/vetsci9100556>
- Knottenbelt, D.C. (2000). Polyuria-polydipsia in the horse. *Equine Veterinary Education*. 12 (4), 179–186. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2000.tb00038.x>
- Knowles, E.J., Elliott, J., Harris, P.A., Chang, Y. & Menzies-Gow, N.J. (2023). Predictors of laminitis development in a cohort of nonlaminitic ponies. *Equine Veterinary Journal*. 55 (1), 12–23. <https://doi.org/10.1111/evj.13572>
- Kristula, M.A. & McDonnell, S.M. (1994). Drinking water temperature affects consumption of water during cold weather in ponies. *Applied Animal Behaviour Science*. 41 (3), 155–160. [https://doi.org/10.1016/0168-1591\(94\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0168-1591(94)90020-5)
- Lindåse, S., Nostell, K., Forslund, A., Bergsten, P. & Bröjer, J. (2023). Short-term effects of canagliflozin on glucose and insulin responses in insulin dysregulated horses: A randomized, placebo-controlled, double-blind, study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 37 (6), 2520–2528. <https://doi.org/10.1111/jvim.16906>
- 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), e0203655–e0203655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203655>
- Meier, A., de Laat, M., Reiche, D., Fitzgerald, D. & Sillence, M. (2019). The efficacy and safety of velagliflozin over 16 weeks as a treatment for insulin dysregulation in ponies. *BMC Veterinary Research*, 15 (1), 65–10. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1811-2>
- Nauck, M.A. (2014). Update on developments with SGLT2 inhibitors in the Management of type 2 diabetes. *Drug design, Development and Therapy*. 8, 1335-1380. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S50773>
- Neal, B., Perkovic, V., Matthews, D.R., Mahaffey, K.W., Fulcher, G., Meininger, G., Erondou, N., Desai, M., Shaw, W., Vercruyse, F., Yee, J., Deng, H. & de Zeeuw,

- D. (2017). Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study–Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 19 (3), 387–393.
<https://doi.org/10.1111/dom.12829>
- 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>
- Pollard, D., Wylie, C.E., Newton, J.R. & Verheyen, K.L.P. (2020). Factors associated with euthanasia in horses and ponies enrolled in a laminitis cohort study in Great Britain. *Preventive Veterinary Medicine*. 174, 104833–104833.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104833>
- Pollitt, C.C. (2004). Equine laminitis. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 3(1), 34–44. <https://doi.org/10.1053/j.ctep.2004.07.003>
- Randolph, J.F., Peterson, M. E. & Stokol, T. (2010). Erythrocytosis and Polycythemia. I: Schalm, O.W., Weiss, D.J. & Wardrop, K.J. (red.) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6. ed. Wiley-Blackwell. 821-828.
- Ramey, D.W., Rossadle, P.D. & Brocklesby, J. (2009). *The Equine Medical Encyclopaedia*. J.A. Allen.
- Schott II, H.C., Waldridge, B., Bayly, W.M. (2018). Chapter 14 – Disorders of the Urinary System. I: Reed, S.M., Bayly, W.M. & Sellon, D.C. (red) *Equine Internal Medicine (Fourth Edition)*. Elsevier Inc. 888-990.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44329-6.00014-0>
- Sha, S., Polidori, D., Heise, T., Natarajan, J., Farrell, K., Wang, S.-S., Sica, D., Rothenberg, P. & Plum-Mörschel, L. (2014). Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 16 (11), 1087–1095.
<https://doi.org/10.1111/dom.12322>
- SMHI. (2024a). *Historisk data, förutom de senaste 3 månaderna (.csv)*.
<https://www.smhi.se/data/meteorologi/ladda-ner-meteorologiska-observationer/#param=airtemperatureInstant,stations=core,stationid=97510>
 [2024-03-04]
- SMHI. (2024b). *Data för de senaste fyra månaderna (.csv)*.
<https://www.smhi.se/data/meteorologi/ladda-ner-meteorologiska-observationer/#param=airtemperatureInstant,stations=core,stationid=97510>
 [2024-03-04]

- SMHI (2024c). *Ladda ner meteorologiska observationer – Ultuna*.
<https://www.smhi.se/data/meteorologi/ladda-ner-meteorologiska-observationer/#param=airtemperatureInstant,stations=core,stationid=97490>
 [2024-04-09]
- Sneddon, J.C. & Colyn, P. (1991). A practical system for measuring water intake in stabled horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 11 (2), 141.
[https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(07\)80149-3](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(07)80149-3)
- Stefaniuk-Szmukier, M., Piórkowska, K. & Ropka-Molik, K. (2023). Equine Metabolic Syndrome: A Complex Disease Influenced by Multifactorial Genetic Factors. *Genes*. 14 (8), 1544-. <https://doi.org/10.3390/genes14081544>
- Sufit, E., Houpt, K.A. & Sweeting, M. (1985). Physiological stimuli of thirst and drinking patterns in ponies. *Equine Veterinary Journal*. 17 (1), 12-16.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1985.tb02028.x>
- Sundra, T., Kelty, E. & Rendle, D. (2023). 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., Rossi, G., Rendle, D. & Lester, G. (2024). A practical approach to hyperinsulinaemia in horses with equine metabolic syndrome. *Equine Veterinary Education*. <https://doi.org/10.1111/eve.13938>
- Tasker, J.B. (1967a). Fluid and electrolyte studies in the horse. III. Intake and output of water, sodium, and potassium in normal horses. *The Cornell Veterinarian*. 57 (1), 649-657.
- Tasker, J.B. (1967b). Fluid and electrolyte studies in the horse. IV. The effects of fasting and thirsting. *The Cornell Veterinarian*. 57 (1), 658-667.
- Thatcher, C.D., Pleasant, R.S., Geor, R.J., Elvinger, F., Negrin, K.A., Franklin, J., Gay, L & Were, S.R. (2008). Prevalence of obesity in mature horses: an equine body condition study. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 92(2), 222-222. https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00789_8.x
- Waldridge, B.M. (2015). Chapter 103 – Polyuria and Polydipsia. I: Sprayberry, K.A. & Robinson, N.E. (red.) *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine*. 7. ed. Elsevier Inc. 440-442. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4555-5.00103-5>
- Yasui, A., Lee, G., Hirase, T., Kaneko, T., Kaspers, S., von Eynatten, M. & Okamura, T. (2018). Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term

Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 9 (2), 863–871. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0385-5>

8. Tack

Detta kandidatarbete har krävt hårt arbete och mycket tid att genomföra. Arbetet har varit lärorikt, spännande och roligt men samtidigt utmanande. Vi vill därför rikta vårt tack till:

- Elin Svonni, vår handledare och mentor genom detta arbete. Din hjälp har varit ovärderlig. Du bjöd in oss att bli en del av ert forskningsprojekt, du har hjälpt oss med avläsningen av vattenmätningarna och du har hela tiden funnits tillgänglig för att stötta och vägleda oss när vi har haft frågor eller kört fast.
- Kurskamrater ur vår skrivgrupp och deras handledare Hanna Lundkvist. Er opponering med tillhörande förbättringsförslag har drivit detta arbete framåt genom skrivprocessen.
- Personal vid Universitetsdjursjukhusets hästklinik, Uppsala, SLU. Tack för den hjälp vi fått, för den utrustning vi fick låna och det material vi fick använda för att genomföra vår vattenmätning.

Vi vill avsluta med att tacka familj och vänner för allt stöd som vi fått under tiden vi genomfört detta kandidatarbete. Utan er hade detta inte varit möjligt.

Tack!

Bilaga 1

Instruktion för iordningställande av vattenhinkar samt mätning av vattenmängd

Del av studie för kandidatarbete inom djuromvårdnad, djursjukskötprogrammet

Under hösten fortsätter EMS-projektet med [REDACTED] i täten och vi (Liam Roadway och Sofie Revay) kommer som en del av vårt kandidatarbete att mäta hur mycket vatten hästarna i EMS-projektet dricker. Hästarna som ingår i studien behandlas med läkemedlet kanagliflozin, vilket bland annat förväntas att ge biverkningen polydipsi (ökad törst). Syftet med undersökningen är därför att se om dessa hästar utvecklar polydipsi.

Nedan beskrivs instruktioner för iordningsställande av material samt metod för vattenmätning. Vi kommer att sköta merparten själva men om vi skulle få förhinder vore det tacksamt om vi kan få hjälp med att kolla så vattnet inte tar slut.

Iordningställande (Detta moment färdigställs av Liam och Sofie)

- Varje häst som ingår i studien ska ha
 - 2 st vattenhinkar á 20 L i boxen
 - 1 st vattenhink á 20 L i hagen
 - 1 st vattenhink á 12 L utanför boxen
- I varje hink á 20 L finns ett kant. Denna kant anger 16 L vatten.
- Häng upp vattenhinkarna i boxen/utehagen, bind fast dem med balsnöret för extra stabilitet för att minska risken att hästen välter ut hinkarna.
- Fyll upp hinkarna till exakta strecket, ej mer eller mindre.

Mätning

- Mätning av vattenmängd som hästen druckit sker 2 ggr över 24 h dag 2-3 från att hästarna ankom till kliniken
 - Dag 1
 - 07:00 Start mätning
 - 12:30
 - Dag 2
 - 07:00 Slut mätning
- Kolla exakt mängd vatten (L) som hästen har kvar i hinken, läs av efter hinkens markeringar.
 - Tänk på att hinken måste hänga helt i neutralt läge för korrekt vattenmätning.
- Anteckna mängden från båda hinkar på respektive hästs vattenlista.
- **OBS**
 - Om båda vattenhinkarna skulle vara slut, notera detta samt tid för upptäckt på hästens vattenlista. Fyll därefter upp med den extra hinken med **10 L** som står utanför hästens box.

Kontakta oss om några funderingar uppstår!

Liam Roadway [REDACTED]

Sofie Revay [REDACTED]

Bilaga 2

Vattenmätning

Hästens namn:

Antal mängd (L) kvar

Dag 2	
07:00	
12:30	
16:30	
21:30	

Dag 3	
07:00	

Kommentarer:

Bilaga 3



Bilaga 4



Bilaga 5

Djurägarmedgivande

Jag har tagit del av informationen om studien ” Utvärdering av behandlingseffekten av SGLT-2-hämmare på hästar med EMS”. Härmed godkänner jag att min häst deltar i studien. Jag är införstådd med att deltagandet är frivilligt och att jag när som helst kan ta min häst ur studien. Om jag vill avbryta deltagandet meddelar jag projektansvariga detta. Kostnaderna för uppställning vid kliniken och provtagningen i form av material och analyser, som krävs för försöket, betalas genom forskningsmedel.

Jag ger min tillåtelse att insamlad information och tagna prover får användas i forskningssyfte. Jag ger också tillåtelse att hästen får fotograferas och bilderna användas i forskning eller vid forskningsredovisning. Jag tillåter att projektgruppen kontaktar mig igen senare längre fram för en uppföljning om detta skulle vara aktuellt.

Jag är införstådd i att deltagande i studien innebär livstids slaktkaren för hästen samt att aktuellt läkemedel samt insulin inte är godkänt för behandling av tävlingshästar.

Djurägare:

Förmann, eftermann: _____

Adress: _____

Postnummer, ort: _____

Hemtelefon, mobil: _____

Mailadress: _____

Häst:

Tilltalsnamn: _____

Registreringsnummer: _____

Ort, datum

Namnunderskrift djurägare

Namnförtydligande

Bilaga 6



Sverige lantbruksuniversitet
Kliniska vetenskaper

Veckodagbok för djurägare i behandlingsstudie EMS

Hästens namn & bokstav:
Vecka 1, datum:
Hur upplever du hästens allmäntillstånd jämfört med innan behandling?
Mycket piggare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Piggare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Som innan behandling: <input type="checkbox"/>
Tröttare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Mycket tröttare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Hur upplever du hästens aptit jämför med innan behandling?
Mycket mer hungrig än vanligt: <input type="checkbox"/>
Mer hungrig än vanligt: <input type="checkbox"/>
Som innan behandling: <input type="checkbox"/>
Mindre hungrig än vanligt: <input type="checkbox"/>
Mycket mindre hungrig än vanligt: <input type="checkbox"/>
Hur upplever du hästens hull/vikt jämfört med innan behandling?
Mycket smalare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Smalare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Som innan behandling: <input type="checkbox"/>
Tjockare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Mycket tjockare än vanligt: <input type="checkbox"/>
Hur upplever du att hästen kissar jämför med innan behandling?
Mycket mer än vanligt (mycket blötare i boxen): <input type="checkbox"/>
Mer än vanligt (blötare i boxen): <input type="checkbox"/>
Som innan behandling: <input type="checkbox"/>
Mindre än vanligt (mindre blött i boxen): <input type="checkbox"/>
Mycket mindre än vanligt (mycket mindre blött i boxen): <input type="checkbox"/>
Är det någon annan förändring du lagt märke till hos hästen under pågående behandling?
Beskriv:

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. Du hittar en länk till SLU:s publiceringsavtal på den här sidan:

- <https://libanswers.slu.se/sv/faq/228316>.

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

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

Föreliggande arbete ska publiceras med 12 månaders fördröjning av fulltexten (tillfälligt läsningsembargo). Därefter ger jag/vi härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.