



En studie om kontinuerlig glukosmätning på häst och SGLT2-hämmares effekt på insulinkänslighet

Olivia Palle

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2025



En studie om kontinuerlig glukosmätning på häst och om SGLT2-hämmares effekt på insulinkänslighet

A study of continuous glucose monitoring in horses and the effect of SGLT2-inhibitors on insulin sensitivity

Olivia Palle

Handledare:	Johan Bröjer, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Bitr. handledare:	Elin Svonni, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator:	Sanna Truelsen Lindåse, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Omfattning:	30 hp
Nivå och fördjupning:	Avancerad nivå, A2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX1003
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2025
Omslagsbild:	Olivia Palle
Upphovsrätt:	Illustrationerna i arbetet är författarens egna om inget annat anges
Nyckelord:	ekvint metabolt syndrom, insulindysreglering, insulinkänslighet, natrium-glukos-co-transportörhämmare, euglykemisk hyperinsulinemisk clamp, kontinuerlig glukosmätning

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Ekvint metabolt syndrom (EMS) är ett sjukdomskomplex som innefattar flera riskfaktorer för endokrinopatisk fång. Den viktigaste riskfaktorn är insulindysreglering (ID), vilket innebär att hästen är insulinresistent och har en kraftigt ökad hyperinsulinemi efter intag av foder. Hyperinsulinemi kan leda till att hästen utvecklar endokrinopatisk fång.

Behandlingsrekommendationer för EMS är ökad motion, minskad mängd icke-strukturella kolhydrater i foderstaten och viktnedgång, vilka kan kompletteras med läkemedelsbehandling för att minska hyperinsulinemin i de fall då förändringarna i skötsel och utfodring är otillräckliga. Natrium-glukos-co-transportörhämmare (SGLT2-hämmare) är en grupp läkemedel vars verkningsmekanism är att hämma reabsorptionen av glukos från primärurinen och genom det orsaka glukosuri och sänkta blodglukosnivåer. Läkemedlet minskar graden av postprandiell hyperinsulinemin hos ID-hästar, men det är inte tidigare fastställt om, och hur, behandlingen påverkar insulinkänsligheten. Insulinkänsligheten kan kvantifieras med en euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC), som innefattar en stor mängd glukosmätningar. Kontinuerliga glukosmätare (CGM) används av människor med diabetes mellitus och har varit föremål för ett antal studier för användning på bland annat häst, katt, hund med varierande resultat. Utmaningarna som uppdragats vid dessa studier var få CGM att sitta fast samt att få de uppmätta glukoskoncentrationerna att följa med vid snabbare fluktuationer i blodglukoskoncentrationen.

Syftet med arbetet var att undersöka om CGM kan användas som alternativ till traditionell venös glukosmätning vid EHC och stegvis intravenös glukostoleranstest (GGI) och att utvärdera om insulinkänsligheten hos ID-hästar påverkas av behandling med SGLT2-hämmare. Hästarna i studien vistades på klinik två gånger å fyra dagar med tre veckors behandlingsperiod däremellan. Under klinikvistelsen utfördes en GGI dag 3 och EHC dag 4 innan de åkte hem för att behandlas med SGLT2-hämmaren kanagliflozin *per os* en gång dagligen (0,4 mg/kg). Vid andra vistelsens upprepades undersökningarna med förändringen att vid EHC samlades urin via en urinkateter för att kvantifiera mängden glukos som utsöndrades i urinen efter behandling.

I studien utvecklades en fästianordning för CGM bestående av galontyg som limmades ihop dubbelvikt samt limmades på mätaren efter att den applicerats på hästen. Därefter suturerades två av tygets kanter fast i hästen för ökad hållfasthet. Fästianordningen fungerade bra och ingen häst gnuggade bort sin mätare. Däremot fanns problem kring applicering och att mätarnålar skadades med funktionsproblem som följde. Mätvärdena som uppmättes varierade i exakthet men var stabila under GGIn. Vid EHC kunde däremot CGM inte reflektera snabbare fluktuationer i blodglukoskoncentrationerna och mätvärdena blev förskjutna i förhållande till blodglukoskoncentrationen.

Hästarnas medelinsulinkänslighet (M-värde) sänktes i genomsnitt med $0,5 \pm 0,2$ mg/kg/min efter behandling med kanagliflozin ($p=0,03$). Även metaboliserat glukos per tillförd enhet insulin (M/I-index) sjönk efter behandling men förändringen var inte statistiskt säkerställd ($0,8 \pm 0,3$ [mg/kg/min $\times 10$]/[μ IU/mL], $p=0,06$). Den generella trenden bland hästarna var att insulinkänsligheten sänktes efter behandling, vilket var ett oväntat fynd eftersom insulinkänsligheten hos människor förbättras med behandling med SGLT2-hämmare.

Arbetet visar på att det finns mycket kvar att utveckla innan CGM kan användas som glukosmätningssätt men att det är en praktisk och enkel metod om man kan få den att ge tillförlitliga mätvärden. Behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin försämrade insulinkänsligheten hos ID-hästarna undersökta i studien, vilket var ett oväntat fynd. Försämrad insulinresistens kan i för-

längningen motverka de goda resultat som uppnås med kanagliflozinbehandling på ID hästar, varför detta behöver studeras vidare.

Nyckelord: ekvint metabolt syndrom, insulindysreglering, insulinkänslighet, natrium-glukos-co-transportörhämmare, euglykemisk hyperinsulinemisk clamp, kontinuerlig glukosmätning

Abstract

Equine Metabolic Syndrome (EMS) is a complex condition that includes several risk factors for endocrinopathic laminitis. The most important risk factor is insulin dysregulation (ID), which means the horse is insulin resistant and has a markedly increased hyperinsulinemia after feed intake. Hyperinsulinemia can result in the horse developing endocrinopathic laminitis.

Treatment recommendations for EMS include increased exercise, reduced intake of non-structural carbohydrates and weight loss. These recommendations can be complemented with pharmacological treatment to reduce hyperinsulinemia in cases where changes in management and feeding are insufficient. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2-inhibitor) are a group of drugs that work by inhibiting glucose reabsorption from primary urine, leading to glucosuria and reduced blood glucose levels. These drugs have also shown good effects in lowering post-prandial hyperinsulinemia in ID horses, but it is not fully established if and how they affect insulin sensitivity. Insulin sensitivity can be quantified with a euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) which involves extensive glucose measurements. Continuous glucose monitors (CGMs), commonly used by humans with diabetes mellitus and have been tested on multiple sorts of animals, including horses. The results have been varying and the biggest challenges with CGM on horses is to get them to stick, but also that they have not been able to follow rapid fluctuations in blood glucose concentrations during EHC.

The aim of this study was twofold: to investigate whether CGMs can serve as an alternative for repeated glucose measurements and to determine if insulin sensitivity in ID horses is affected by treatment with SGLT2 inhibitors. The horses that participated in the study stayed at the clinic twice for four days, with a three-week treatment period in between. During the clinic visits graded glucose infusion test (GGI) was performed on day 3 and EHC was performed on day 4. Between visits, the horses were treated at home with the SGLT2 inhibitor canagliflozin, administered at 0.4 mg/kg orally once daily. The same tests were performed during the second clinic stay, with the exception that a urinary catheter was used during the EHC to collect urine to quantify the amount of glucose excreted in the urine post-treatment.

In the study a new system to attach the CGM to the horses was developed. It consisted of faux leather fabric folded and glued together, which was then adhered to the CGM. Two edges of the fabric were sutured to the horse for extra durability. The attachment system worked well, and no horse rubbed off its monitor. However, there were problems during application, and CGM needles were sometimes damaged, resulting in reduced functionality. The readings obtained varied in accuracy but were stable during the graded glucose infusion. During the EHC, however, the CGM could not measure faster fluctuations in glucose concentrations, and the values became staggered compared to the blood glucose concentrations.

The horses' insulin sensitivity (M-value) decreased on average $0,5 \pm 0,2$ mg/kg/min after treatment with canagliflozin ($p=0,03$). Even metabolized glucose per added insulin unit (M/I-index) decreased after treatment, but the decrease was not statistically significant ($0,8 \pm 0,3$ [mg/kg/min $\times 10$]/[μ IU/mL], $p=0,06$) The general trend among the horses was a reduction in insulin sensitivity after treatment, which was a surprising result since insulin sensitivity improves in people treated with SGLT2-inhibitors.

The study shows that there is much to improve before CGMs can be used as the sole method for glucose monitoring, although they are practical and easy to use when functioning properly.

Regarding the SGLT2 inhibitor canagliflozin, it efficiently lowers the postprandial hyperinsulinemia in ID horses, but concurrently it decreases the insulin sensitivity, which was an unexpected finding. The decreased insulin sensitivity can, in the long run, counteract the good result that is achieved with canagliflozin in ID horses, and it is thus important to study this further.

Keywords: equine metabolic syndrome, sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, insulin dysregulation, insulin sensitivity, euglycemic hyperinsulinemic clamp, continuous glucose monitoring

.

Innehållsförteckning

Förkortningar	10
1. Inledning	11
2. Litteraturoversikt	13
2.1 Ekvint metabolt syndrom.....	13
2.2 Fång	13
2.3 Pankreasfysiologi	14
2.4 Insulindysreglering och insulinresistens	15
2.5 Diagnostik	15
2.5.1 Stegvis intravenös glukostoleranstest	15
2.5.2 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp	16
2.5.3 Kontinuerlig glukosmätare	16
2.6 Behandling	17
2.6.1 Utfodring	17
2.6.2 Viktminskning.....	17
2.6.3 Motion	17
2.6.4 Farmakologisk behandling.....	18
3. Material och metod	20
3.1 Hästar.....	20
3.2 Studiedesign	21
3.3 Kontinuerlig glukosmätare	22
3.4 Stegvis intravenös glukostoleranstest	23
3.5 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp	23
3.6 Beräkningar och statistisk analys.....	24
4. Resultat	26
4.1 Kontinuerlig glukosmätare	26
4.2 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp	28
5. Diskussion	30
5.1 Kontinuerlig glukosmätare	30
5.2 Insulinkänslighet.....	31
6. Konklusion	34
Referenser	35
Populärvetenskaplig sammanfattning	39

Förkortningar

Förkortning	Betydelse
CGM	Kontinuerlig glukosmätare
EHC	Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp
EMS	Ekvint metabolt syndrom
GGI	Stegvis intravenös glukostoleranstest
ID	Insulindysreglering
MCR	Genomsnittlig eliminationshastighet av insulin
M-värde	Medelmängden metaboliserad glukos
M/I-index	Metaboliserad glukos per tillförd insulinhet
SGLT2-hämmare	Natrium-glukos-co-transportörhämmare

1. Inledning

Termen ekvint metabolt syndrom (EMS) introducerades av veterinären P.J. Johnson (2002) som såg en koppling mellan övervikt hos hästar, sjukdomen fång och insulinresistens. Insulindysreglering (ID) har en central roll i EMS och innebär att hästen är insulinresistent i kombination med förekomsten av kraftig hyperinsulinemi efter utfodring (Durham *et al.* 2019).

Nuvarande behandlingsrekommendationer för ID-hästar är minskad mängd icke-strukturella kolhydrater i foderstaten, ökad motionsmängd och viktnedgång (Durham *et al.* 2019). Medicinsk behandling som syftar till att minska hyperinsulinemin krävs ibland som komplement till skötsel och utfodringsförändringar om hästen har kraftigt utvecklad ID. Natrium-glukos-co-transportörhämmare (SGLT2-hämmare) är ett relativt nytt läkemedel som syftar till att sänka glukosnivåerna i blodet hos människor med diabetes mellitus typ 2 (Nair & Wilding 2010). Läkemedlet hämmar reabsorptionen av glukos i njurarna, vilket leder till att glukos utsöndras i urinen och att blodglukosnivåerna sänks hos patienten (Mohajan & Mohajan 2024). Hos hästar har SGLT2-hämmare varit utmärkande genom att avsevärt sänka insulinkoncentrationen i blodet hos hästar med ID (Lindåse *et al.* 2023; Michanek *et al.* 2024).

För såväl människor som djur som har problem med sin glukos- och insulinreglering är det användbart att kunna följa glukosnivåerna i blodet för att undvika hyper- och hypoglykemi (Rodbard 2016). Till människor med diabetes mellitus typ 2 används kontinuerliga glukosmätare, som appliceras på baksidan av armen med en liten nål subkutan som tillhandahåller kontinuerlig subkutan mätning av glukosnivåer. Ett antal försök har utförts för att undersöka möjligheten att använda dessa även på djur men det har visat sig vara svårt att få mätarna att sitta kvar längre än några timmar då djuren gnuggat bort dem trots användande av hudlim (Wiedmeyer *et al.* 2003; Vitale *et al.* 2021; Malik *et al.* 2022; Françoso *et al.* 2024).

Den mest exakta metoden för att utvärdera insulinkänsligheten är euglykemisk hyperinsulinemisk clamp, EHC (DeFronzo *et al.* 1979). Vid EHC ges en kontinuerlig insulininfusion för att skapa hyperinsulinemi, vilken slår ut den endogena glukos- och insulinproduktionen. Samtidigt ges en variabel glukosinfusion, som syftar till att upprätthålla en stabil normoglykemi. Förändringen i blodglukos analyseras var femte minut i tre timmar genom blodprov, som tas från en perifer venkateter (Lindåse *et al.* 2017). Infusionshastigheten av glukos under de sista 60 minuterna av EHC, *steady state*, ger ett värde på insulinkänsligheten i muskel och fettväv.

Blodprovstagning vid EHC är både personkrävande, tidskonsumerande och materialförbrukande. Att utveckla ett bättre system för provtagning med kontinuerliga glukosmätare i stället för manuell blodprovstagning och glukosmätning vore intressant för att minimera antalet provtagningstillfällen, minska på svinn av engångsartiklar vid provtagning och minska antalet personer som krävs vid undersökningen.

Syfte

Syftet med studien är att se om det går att utveckla en hållfast fästordning för kontinuerlig subkutan glukosmätare och om mätaren i så fall kan användas som alternativ till traditionell venös glukosmätning under testerna stegvis intravenös glukostoleranstest (GGI) och EHC.

Det andra syftet är att undersöka om insulinkänsligheten påverkas hos hästar med ID vid behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin.

Frågeställningar:

1. Kan kontinuerlig subkutan glukosmätning användas vid försök i stället för upprepad venös glukosmätning?
2. Kommer insulinkänsligheten förändras av behandling med SGLT2-hämmare?

2. Litteraturöversikt

2.1 Ekvint metabolt syndrom

Ekvint metabolt syndrom är ett översiktligt begrepp för en samling riskfaktorer som kan leda till att en häst utvecklar endokrinopatisk fång (Durham *et al.* 2019). Den största riskfaktorn är ID, vilket är ett samlingsbegrepp för patologiska tillstånd som inbegriper insulinresistens, postprandiell hyperinsulinemi och hyperinsulinemi under fasta (Frank & Tadros 2014). Vidare är övervikt med regional eller generell fettansamling en riskfaktor. Tidigare ansågs obesitas ensamt kunna orsaka utveckling av EMS. Forskning har dock visat att friska ej överviktiga hästar också kan utveckla endokrinopatisk fång (de Laat *et al.* 2010). Obesitas anses idag snarare vara en faktor som förvärrar tillståndet genom att bidra till ökad ID. Endokrinopatisk fång är den främsta kliniska följderna av EMS men utöver det ökar även risken för att patienten utvecklar hyperlipidemi och hyperglykemi (Durham *et al.* 2019).

Det finns även en genetisk faktor för utvecklande av EMS men det är inte klarlagt hur sjukdomen nedärvs (Reed *et al.* 2018). Däremot är EMS tydligt överrepresenterat bland ponnyraser samt ett antal hästraser såsom quarterhästar, morganhästar, appaloosa och araber (Bamford *et al.* 2014). Det finns fortfarande kunskapsluckor kring sjukdomens patofysiologi och pågående forskning till att kunskapen kontinuerligt ökar.

2.2 Fång

I hästens hov finns en struktur som benämns lameller vars uppgift bland annat är att förbinda hovben och hovkapsel och att hålla dessa i rätt position i förhållande till varandra (Sjaastad *et al.* 2010). När hästar drabbas av fång kommer dessa lameller försvagas och elongeras, vilket leder till en instabilitet mellan ben och kapsel som är mycket smärtsam (Patterson-Kane *et al.* 2018). Instabiliteten riskerar leda till att hovbenets position i kapseln förändras, vilket kan orsaka permanenta skador på hovbenet och övriga strukturer i området (Reed *et al.* 2018). Hästar diagnosticeras med fång genom sin symtombild då de får stel gång med kort steg eller hittas stående med frambenen framför sig och bakbenen under kroppen i ett försök att avlasta den eller de drabbade hovarna (van Eps & Burns 2019).

Endokrinopatisk fång är en term som används för fång orsakad av kraftig hyperinsulinemi (van Eps & Burns 2019). Hyperinsulinemin är av primär typ vid EMS och *pituitary pars intermedia dysfunction* (PPID) eller iatrogen vid behandling

med kortikosteroider. Utöver endokrinopatisk fång finns även fång som upp-
kommer av systemisk inflammation samt belastningsfång (Patterson-Kane *et al.*
2018). Karikoski *et al.* undersökte hästar som sökt vård vid fånganfall och kunde
konstatera att nästan 90 % av dessa visade resultat som indikerade att de led av
endokrinopatisk fång (2011).

Teorin om sambandet mellan fång och hyperinsulinemi har studerats och kunnat
påvisas genom en rad experimentella studier (Asplin *et al.* 2007; de Laat *et al.*
2010; de Laat *et al.* 2012). I dessa studier har hyperinsulinemi inducerats genom
intravenös infusion av insulin i höga koncentrationer på friska hästar med resul-
tatet att samtliga hästar utvecklade fång. Dock är det än idag inte helt klarlagt
genom vilka mekanismer som hyperinsulinemi orsakar fång (Durham *et al.* 2019).

2.3 Pankreasfysiologi

Endokrina pankreas styr metabolismen av fett, protein och kolhydrater genom att
utsöndra hormoner såsom det katabola hormonet glukagon och det anabola hor-
monet insulin (Sjaastad *et al.* 2010). Dysfunktion i den endokrina delen av pank-
reas är förknippat med förlust av glykemisk kontroll och kan ackompanjeras av
sjukdomar så som EMS och PPID (Reed *et al.* 2018). De organ som är involve-
rade i och som påverkas av insulinmetabolismen är primärt skelettmuskulatur,
lever och fettväv. Insulinnedbrytning sker framför allt i lever och 80 % av insu-
linet finns bundet i leverreceptorer, vilket även gör den till den största reservoaren
av insulin (Reed *et al.* 2018).

I pankreas finns β -celler som producerar och frisätter insulin som svar på ökad
glukoskoncentration i blodet (Rehfeld 2018). Insulinsekretion stimuleras även av
gastrointestinala hormoner, inkretiner, som frisätts till blodet från celler i gastro-
intestinalkanalen vid intag av foder. Om det är hög halt av icke strukturella kol-
hydrater i fodret blir det en större frisättning (Rehfeld 2018). Insulin stimulerar
glykogenesen, som leder till att glukosöverskott i blodet lagras i form av glykogen
i lever och muskler (Reed *et al.* 2018). Insulin verkar även nedreglerande av gly-
kogenolys och glukoneogenes vars syften är att höja blodglukoskoncentrationen
(Reed *et al.* 2018).

Vid produktion av insulin bildas först proinsulin i vilken *connecting peptide* (c-
peptid) ingår som en sekvens som binder samman kedjorna i molekylen (Reed *et al.*
2018). När proinsulin omvandlas till insulin klyvs c-peptid bort och frisätts i
lika stor mängd som insulin, men den har en längre elimineringsstid i blodet jäm-
fört med insulin. Genom att analysera både c-peptid och insulin kan insulinsekre-
tion beräknas, vilket används för att bedöma β -cellsfunktionen i samband med
intravenösa och orala glukosbelastningstester hos människa (Leighton *et al.*
2017).

Insulinkänslighet påverkas negativt av stress och smärta då det medför epinefrin- och kortisolfrisättning, vilket minskar vävnadskänsligheten för insulin och leder till förhöjda insulinkoncentrationer i blodet (Frank *et al.* 2010).

2.4 Insulindysreglering och insulinresistens

Insulinresistens är det tillstånd som uppstår när muskel- och fettcellernas insulinreceptorer svarar sämre på normala nivåer av insulin (Reed *et al.* 2018). För att kompensera för insulinresistensen ökas frisättningen av insulin från pankreas (Lindåse *et al.* 2020). Onormalt högt postprandiellt insulinsvar på socker i foder, fastehyperinsulinemi och insulinresistens är alla beståndsdelar av begreppet ID (Reed *et al.* 2018).

Det finns två typer av insulinresistens: kompenserad och icke-kompenserad (Reed *et al.* 2018). Graden av kompensation beror på hur väl β -cellerna klarar av att svara på kroppens ökade behov av insulin vid insulinresistens. Hos människor kommer β -cellerna i majoriteten av fallen bli utmattade och de kommer få en icke-kompenserad insulinresistens vilket resulterar i nedsatt glukostolerans och diabetes mellitus typ 2 (Kaul *et al.* 2013). Hästar däremot förblir i majoriteten av fallen kvar i den kompenserade insulinresistensen och får då hyperinsulinemisk-euglykemi och insulinresistens (Reed *et al.* 2018).

2.5 Diagnostik

För att utvärdera insulinkänsligheten, hyperinsulinemin och β -cellssvaret hos en häst med EMS finns en rad olika tester (Byrne *et al.* 1995; Lindåse *et al.* 2016; Reed *et al.* 2018). Ett urval av dessa tester är de som används i denna studie; GGI utvärderar β -cellssvaret på ökande glukoskoncentrationer och EHC ger information om insulinkänsligheten hos hästen (Byrne *et al.* 1995; Lindåse *et al.* 2016; Reed *et al.* 2018).

Vid den kliniska undersökningen av en häst med misstänkt ID bör graden av fettansamling bedömas för hästens hull (*Body Condition Score*; BCS) och för den lokala fettansamlingen i nacken (*Cresty Neck Score*; CNS) (Henneke *et al.* 1983; Carter *et al.* 2009). Detta då såväl generell övervikt som lokal fettansamling i nacken har tydliga korrelationer till EMS (Durham *et al.* 2019).

2.5.1 Stegvis intravenös glukostoleranstest

Stegvis intravenös glukostoleranstest har som syfte att undersöka β -cellernas insulinsekretion och hur β -cellerna svarar på successivt ökande blodglukosnivåer (Byrne *et al.* 1995). Glukos administreras intravenöst med ökande glukosinfusionshastigheter i ett trappstegsmönster, vilket leder till att insulinsekretionen

från β -cellerna stimuleras utan potentiering av inkretiner (Byrne *et al.* 1995). Metoden har som fördel att den är relativt enkel att utföra och kräver mindre expertis än andra diagnostiska tester för att mäta insulinkänsligheten i vävnaden som EHC (Kronfeld *et al.* 2005; Hannon *et al.* 2018).

2.5.2 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp

Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp är en kvantitativ undersökning som syftar till att mäta den perifera insulinkänsligheten hos djur och människor (DeFronzo *et al.* 1979; Kronfeld *et al.* 2005). Exogent insulin administreras intravenöst till hästen som en konstant infusion för att åstadkomma en hög stabil nivå av insulin, som hämmar leverns endogena glukosproduktion. Blodglukoskoncentrationen hålls konstant kring fasteglukoskoncentrationen (5 mmol/L) genom tillförsel av en kontinuerlig variabel intravenös glukosinfusion. Att glukosnivån förblir densamma kontrolleras var femte minut genom att mäta glukoskoncentrationen med en handhållen glukosmätare på blodprover tagna från en permanentkanyl (Kronfeld *et al.* 2005). När *steady state* har uppnåtts är glukosinfusionshastigheten lika stor som den insulinkänsliga vävnadens upptag av glukos, vilket blir ett mått på patientens insulinkänslighet (Lindåse *et al.* 2020). Flera blodprover tas under *steady state* för senare analys av insulinkoncentrationerna i serum eller plasma för att kunna räkna ut ett insulinberoende index för insulinkänsligheten (Lindåse *et al.* 2020). Undersökningen kan kompletteras med att samla urin under tiden för att se hur mycket glukos som utsöndras via urinen, vilket normalt inte sker vid glukoskoncentrationer kring 5 mmol/L, men är viktigt vid behandling med läkemedel som orsakar glukosuri. Fördelen med testet är att det har hög reproducerbarhet och är pålitligt för att mäta insulinkänslighet. Nackdelar med EHC är att testet är dyrt och kräver avancerad teknik och välutbildad personal för att få tillförlitliga resultat (Lindåse *et al.* 2020).

2.5.3 Kontinuerlig glukosmätare

Kontinuerlig glukosmätare (CGM) används inom humanvården av personer med diabetes mellitus för att kunna monitorera blodglukosnivåer kontinuerligt dygnet runt och på så sätt få varningar när bäraren närmar sig hypo- eller hyperglykemiska nivåer (Rodbard 2016). Kontinuerlig glukosmätaren placeras med hjälp av en applikationskonsol på huden, vilket placerar mätarnålen subkutant. Mätaren kan sitta i upp till femton dagar beroende på märke (Abbot 2025). Detta innebär att individen slipper stickas upprepade gånger per dag för att mäta blodglukos då dessa värden i stället registreras automatiskt och skickas till en applikation i personens telefon. Således minskar mängden obehag och stress, som generellt uppstår vid nålstick (Rodbard 2016). Att använda CGM även på djur vid upprepade glukosmätning skulle minska risken för stressinducerad hyperglykemi (Wiedmeyer *et al.* 2003) och underlätta frekvent monitorering av blodglukos-koncentra-

tionerna. Försök med CGM har utförts på hund, katt, grisar, mjölkkor och hästar med goda resultat där man kunnat påvisa att det finns en korrelation mellan glukoskoncentrationen i den subkutana vävnaden och blodglukoskoncentrationen (Wiedmeyer *et al.* 2003; Françoso *et al.* 2024).

Ett problem som tillstött i de studier som utförts på hästar är svårigheten att få CGM att sitta kvar längre än några timmar (Vitale *et al.* 2021; Malik *et al.* 2022; Françoso *et al.* 2024). I studien utförd av Vitale *et al.* (2021) hade CGM fördröjningar i mätvärden vid kraftiga svängningar i blodglukoskoncentrationen. Detta tolkades som en konsekvens av att glukosmetabolismen skiljer sig mellan blodet, vars uppgift är att transportera glukos till olika delar av kroppen, och interstitiet, där glukos förflyttas in i cellerna (Vitale *et al.* 2021). Detta skulle orsaka att blodglukos och interstitiellt glukos kommer skilja sig åt och att de interstitiella glukosnivåerna inte förändras lika snabbt som blodglukoskoncentrationen. Då CGM endast testats i ett mindre antal studier har dock inga säkra konklusioner kunnat fastställas (Vitale *et al.* 2021; Malik *et al.* 2022; Françoso *et al.* 2024).

2.6 Behandling

2.6.1 Utfodring

Djurägare till hästar med EMS bör se över sin foderstat för att inledningsvis anpassa den till individens energibehov (Frank *et al.* 2010). Nyckelfaktorer för optimering är att minimera intaget av socker och stärkelse som finns i bland annat kraftfoder och spannmål samt att välja grovfoder med en mängd av icke strukturella kolhydrater som är mindre än 10 % av grovfodrets torrs substanshalt. Genom dessa åtgärder kan det postprandiella insulinsvaret begränsas (Frank *et al.* 2010).

2.6.2 Viktminskning

Övervikt förekommer hos hästar med EMS och kan associeras med ID (Reed *et al.* 2018). Viktnedgång är av den anledningen en central del i behandlingen då det leder till ökad insulinkänslighet och därigenom minskad postprandiell insulinrespons (Durham *et al.* 2019). Om viktnedgång är nödvändigt bör restriktion av foderintag ske gradvis då en abrupt och uttalad restriktion av foder har associerats med hyperlipidemi (Frank *et al.* 2010).

2.6.3 Motion

Motion är en viktig del i behandlingsplanen. Genom att motionera förbättras insulinkänsligheten (Reed *et al.* 2018). För ID-hästar utan fång är de föreslagna motionsrekommendationerna låg till medelintensiv motion men bevisen för rekommendationerna är vaga (Durham *et al.* 2019). För fånghästar gäller vila och

eventuellt kompletterande medicinsk behandling för att sedan successivt öka motionsgraden i takt med ökande lamellstabilitet och avtagande hälta.

2.6.4 Farmakologisk behandling

I de fall där diet- och omvårdnadsåtgärder inte är tillräckliga kan läkemedel användas som komplement till skötsel och utfodringsåtgärder för att minska hästens postprandiella hyperinsulinemi (Bertin & Fraser 2020; Lindåse *et al.* 2023). Dock finns inga läkemedel registrerade för behandling av EMS och därför måste humanläkemedel användas.

Metformin är ett humanpreparat som används för att öka insulinkänsligheten utan att stimulera insulinsekretion hos patienter med diabetes mellitus typ 2 (Tinworth *et al.* 2012). Den orala biotillgängligheten är emellertid låg hos hästar (Hustace *et al.* 2009) och behandling med metformin sänker inte den postprandiella insulinresponsen vid ID (Colmer *et al.* 2024).

Det finns en rad andra humanpreparat som används till diabetespatienter men de har dessvärre som gemensam nämnare att de inte har önskad effekt hos hästar (Durham *et al.* 2019).

SGLT2-hämmare

Vid normala blodsockernivåer kommer nästan allt glukos reabsorberas från primärurinen till blodet, vilket i huvudsak sker i njurens proximala tubuli (Sjaastad *et al.* 2010). Verkningsmekanismen SGLT2-hämmare är att kraftigt begränsa reabsorption av glukos i proximala tubuli, vilket leder till glukosuri och sänkta blodglukosnivåer (Mohajan & Mohajan 2024). Hos hästar med ID leder behandling med SGLT2-hämmare framförallt till att den postprandiella hyperinsulinemin minskar kraftigt, vilket i sin tur minskar risken för endokrinopatisk fång (Sundra *et al.* 2023). Det finns fyra typer av SGLT2-hämmare som har använts för behandling av ID hästar; kanagliflozin, ertugliflozin, dapagliflozin och velagliflozin, som samtliga reducerar insulinkoncentrationer i blodet (Meier *et al.* 2018; Kellon & Gustafson 2023; Lindåse *et al.* 2023; Sundra *et al.* 2024). I en studie av kanagliflozins effekter på hästar med ID minskade det hyperinsulinemiska svaret efter peroral glukosgiva med över 66 % hos kanagliflozinbehandlade hästar jämfört med hästar som behandlades med placebo (Lindåse *et al.* 2023). Sänkningen i det postprandiella insulinsvaret kunde härledas till en sänkt glykemisk respons och till att β -cellernas glukos känslighet sänktes.

Michanek *et al.* (2024) studerade farmakokinetiken hos SGLT2-hämmaren kanagliflozin hos friska islandshästar och fann att hästar hade en längre elimineringsstid jämfört med människor. Studien var den första som undersökte farmakokinetiken hos kanagliflozin på häst, den utfördes på friska hästar och med kort behandlings-

tid och påtalade att mer forskning krävs för att undersöka farmakokinetik av läkemedlet vid långvarig behandling (Michanek *et al.* 2024).

3. Material och metod

Studien med kontinuerlig glukosmätare är godkänd i etisk prövning via Institutionen för kliniska vetenskapers generella försökstillstånd (diarienummer 5.8.18-12184.2023). Studien med SGLT2-hämmare är godkänd i etisk prövning för originalstudien; ”Utvärdering av behandlingseffekten av SGLT2-hämmaren kanagliflozin på kort och lång sikt på hästar med metabolt syndrom” (diarienummer 5.8.18-14166/2023).

3.1 Hästar

I studien med CGM ingick fem privatägda hästar och ponnyer (tabell 1). I studien av SGLT2-hämmares effekt på insulinkänsligheten ingick sex privatägda hästar och ponnyer (tabell 1). Samtliga hästar hade ID, vilket diagnosticerades i fält med ett oralt glukostoleranstest, men var friska i övrigt (Lindåse *et al.* 2016). Hästar med insulinkoncentration $>100 \mu\text{IU/mL}$ vid blodprovstagning 60 till 90 minuter efter peroral administrering av Dan Sukker glukossirap (0,2 ml/kg kroppsvikt) bedömdes som lämpliga kandidater till studien. Två av hästarna hade haft fång tidigare men ingen av hästarna hade akut fång vid försökstillfällena. Försöket utfördes på SLU Universitetsdjursjukhuset (UDS). Hästarna stallades upp i box med tillgång till daglig utevistelse.

Vid ankomst till kliniken vägdes hästarna, det utfördes en klinisk undersökning av en veterinär och deras BCS och CNS utvärderades (Henneke *et al.* 1983; Carter *et al.* 2009).

Tabell 1. Förteckning av hästar som ingick i studie med kontinuerlig glukosmätare (CGM) med ras, ålder, kön, body condition score (BCS), cresty neck score (CNS) och vikt

Häst	Ras	Ålder	Kön	BCS	CNS	Vikt (kg)
A	PRE	10	Sto	8,0	4,5	578,5
B	Shetlandspanny	6	Sto	7,0	2,5	162,5
C	Haflinger	8	Sto	9,0	4,0	524,5
D	Islandshäst	17	Sto	6,5	3,0	379,0
E	Islandshäst	19	Sto	6,5	3,0	386,0

Tabell 2. Förteckning av hästar från studie av natrium-glukos-co-transportörhämmare (SGLT2-hämmare) med ras, ålder, kön, body condition score (BCS), cresty neck score (CNS) och vikt

Häst	Ras	Ålder	Kön	BCS	CNS	Vikt (kg)
<i>F</i>	Shetlandspunny	10	Sto	6,5	3,0	202,0
<i>G</i>	Shetlandspunny	11	Sto	6	2,5	143,0
<i>I</i>	Welshponny	6	Sto	8,0	4,0	295,5
<i>J</i>	Welsh mountain	4	Sto	8	4,5	246,5
<i>K</i>	Islandshäst	9	Sto	6	3	384,0
<i>L</i>	Islandshäst	13	Sto	4,5	2	338,0

3.2 Studiedesign

Originalstudien är en randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad klinisk studie för att utvärdera effekten av kanagliflozin på ID hästars insulinkänslighet, insulinclearance och β -cellsrespons. Det här arbetet är ett delprojekt av originalstudien och utgörs av en klinisk studie som innehåller ett begränsat antal hästar med ID, vilka enbart erhåller aktiv substans (kanagliflozin) och aldrig randomiseras till placebo.

Hästarna undersöktes vid UDS hästklinik två gånger under fyra dagar separerat av en tre veckors behandlingsperiod hemma med kanagliflozin 0,4 mg/kg *per os* en gång dagligen. De båda undersökningsperioderna vid UDS hästklinik var lika med undantag för den sista undersökningsperioden, som utfördes med fortsatt daglig behandling med kanagliflozin (0,4 mg/kg *per os* en gång dagligen). Vid varje fyradagars undersökningsperiod anlände hästarna till UDS hästklinik under dag ett.

Tabell 3. Schema för undersökning vid Universitetsdjursjukhusets hästklinik som innefattar ankomst, förberedelser, stegvis intravenös glukostoleranstest (GGI) samt euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC)

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Vecka 1	Ankomst	Förberedelser	GGI	EHC
Vecka 5	Ankomst	Förberedelser	GGI	EHC

Dag två vägdes hästarna följt av klinisk undersökning och bedömning av BCS samt CNS. En perifer venkateter¹ placerades aseptiskt i vardera jugularven efter att området hade förberetts genom rakning, kutan lokalanestesi², steriltvätt och subkutan lokalanestesi³. Under dag tre utfördes en GGI följt av en EHC dag fyra (tabell 3).

¹ Intranule, 2,0 x 105 mm eller Intraflon2, 2,1 x 80 mm, Vygon France, Mila, USA

² EMLA, AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden

³ Carbocain®, Aspen Nordic

3.3 Kontinuerlig glukosmätare

På vänster sida av halsen rakades en fyrkantig ruta, cirka 15x15 cm. Kutan lokal-anestesi⁴ applicerades och fick verka i cirka 20 minuter, följt av steriltvätt. Den kontinuerliga glukosmätaren av märket Freestyle Libre 2, Abbott, förberedes för applicering. Innan den fästes på hästen adderades fyra droppar hudlim⁵ till fästytan för att förstärka hållfastheten. Glukosmätaren applicerades med hjälp av applikationskonsolen, som hölls kvar i 30 sekunder innan avlägsnande och då satt mätaren på halsen (figur 2A). Därefter skannades mätaren mot smartphone-applikationen *LibreLink* för konfigurering under 60 minuter. Första prototypen användes på häst A och bestod av ett galontyg som klipptes i en 10x5 cm stor bit som limmades på mätaren (figur 2B). Andra prototypen användes på resterande hästar, ett galontyg klipptes i en 20x5 cm stor bit och limmades ihop dubbelvikt till en kvadratisk form med galonsidan utåt (figur 2C). I det övre högra hörnet och nedre vänstra hörnet av kvadraten klipptes det hål för att knyta suturer genom. Därefter limmades tygkvadraten på mätaren med superlim⁶. Två subkutana suturer anlades vid de utklippta hålen i tyget för att förankra mätaren ytterligare till hästens hud vilket slutställda fästansordningen (figur 2C). Efter 60 minuter lästes mätaren av för första gången och glukosvärden syntes applikationen. Under GGI och EHC skannades mätaren vid varje blodprovstagning och även efter avslutade försök under tiden som personer var kvar i stallet. Mätaren kunde lagra glukosvärden åtta timmar bakåt i tiden, vilket gav ett glapp i mätningarna under natten. Kontinuerlig glukosmätare applicerades på häst A, B, C, D i undersökningsperiod ett samt på häst B, D och E i undersökningsperiod två.



Figur 1. Kontinuerlig glukosmätare (CGM) på den dorsolaterala delen av halsen (A). Prototyp nummer ett med ovikt galontyg som limmats på CGM och suturerats fast i hästen (B). Slutgiltig design av fästansordning för CGM med fastlimmat, dubbelvikt tyg som suturerats fast på två ställen (C).

⁴ EMLA, AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden

⁵ Vetbond, 3M

⁶ Loctite superglue

3.4 Stegvis intravenös glukostoleranstest

Hästarna hade fri tillgång till vatten och fastade åtta timmar innan testet startade samt under de fyra timmar som testet pågick. Innan teststart vägdes hästarna.

Fasteblodprov från den ena venkatetern togs tio- samt en minut innan teststart. Den andra venkatetern kopplades upp via en förlängning⁷ till en infusion med 20 % glukoslösning⁸. Infusionslösningen administrerades med hjälp av en isovolemisk infusionspump⁹. Infusionspumpshastigheten ställdes på 200 ml/h och glukoslösning infunderades under 31 sekunder för att fylla förlängning och venkateter med glukoslösningen. Efter det ställdes infusionshastigheten om till 0,4 mg/kg/min och startades vid T0. Infusionshastigheten av glukos ökade var 40:e minut med följande värden: 0,8 mg/kg/min, 1,2 mg/kg/min, 1,6 mg/kg/min, 2,4 mg/kg/min och 3,2 mg/kg/min. Under testets gång togs blodprov var tionde minut från ena venkatetern. Cirka tio ml blod aspirerades i en spruta innan fem ml blod för analys aspirerades i en separat spruta. Blodglukoskoncentrationen analyserades direkt med en glukosmätare¹⁰, och resterande blod överfördes till ett litium-heparinrör¹¹, som centrifugerades i tio minuter varefter plasma överfördes till separata rör och frystes in för senare analys. Vid minuterna 40, 80, 120, 160 och 200 togs ett större blodprov på 20 ml för att kunna analysera fler parametrar i originalstudien. Efter provtagning fördes de första tio ml blod tillbaka till hästen via venkatetern följt av en spolning med tio ml natriumklorid¹².

3.5 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp

Hästarna hade fri tillgång till vatten men utfodrades inte åtta timmar innan testet startade samt under de tre timmar som testet pågick. Innan teststart vägdes hästarna.

Fasteblodprov från den ena venkatetern togs ut tio samt en minut innan teststart. Hästens andra venkateter kopplades med hjälp av en trevägskoppling till två infusionspumpar⁹ som administrerade insulin¹³ respektive glukos¹⁴. Vid T0 startade en kontinuerlig insulininfusion med infusionshastigheten 3 mIU/kg/min, vilken sedan pågick kontinuerligt under tre timmar. Glukosinfusionen var avstängd vid teststart men var sedan variabel under testet baserat på blodglukosnivån för att bibehålla en stabil blodglukoskoncentration på 5,0 mmol/L (normoglykemi). In-

⁷ Discifix® 25 cm, B. Braun®

⁸ Glucos Fresenius Kabi, 200 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Solna, Sweden

⁹ Infusomat® Space – B. Braun Sweden

¹⁰ Accu-Check Aviva, Roche Diagnostics Scandinavia AB, Bromma, Sweden

¹¹ BD Vacutainer®

¹² Natriumklorid Fresenius Kabi 9 mg/ml

¹³ Humulin Regular, Eli Lilly Sweden AB, Solna, Sweden

¹⁴ Glucos Fresenius Kabi, 500 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Solna, Sweden

fusionshastigheten av glukos ställdes om var 5:e minut Under försöket togs upprepede blodprover med samma handhavande som vid GGI men efter andra tidsintervall. Vid EHC togs prov var femte minut för att mäta blodglukosnivåer med en handhållen glukosmätare¹⁰. För originalstudien togs dessutom blodprov var tionde minut som överfördes till litium-heparinrör för senare analys av plasma-glukos och var 20:e minut för senare analys av plasmainsulin. Litiumheparinrören centrifugerades och plasman överfördes med pipettering till eppendorfrör som sedan frystes i -80 °C för förvaring inför analys. Analys av plasman, för att erhålla insulinkoncentration, utfördes med en ELISA¹⁵ på klinisk kemis laboratorium på Universitetsdjursjukhuset.

Under den andra undersökningsperioden placerades en urinkateter¹⁶ sterilt i urinblåsan för kontinuerlig uppsamling av urin i en separat urinsamlingspåse under EHC. Innan EHC startade tömdes påsen på urin och därefter samlades all urin upp så länge som EHC pågick (3 h). Under försöket tömdes urinsamlings-påsen i en behållare som behölls kyld under försöket allteftersom den fylldes. Efter avslutad EHC mättes sammanlagda urinvolymer och ett urinprov togs för analys av uringlukoskoncentrationen. Analys av urin för att erhålla glukos-koncentration utfördes på klinisk kemis laboratorium på UDS.

3.6 Beräkningar och statistisk analys

Under de sista 60 minuterna av EHC bedömdes *steady state* föreligga (DeFronzo *et al.* 1979). Under denna period är infusionshastigheten av glukos i mg/kg/min lika med den perifera vävnadens upptag av glukos och således ett mått på hastigheten av metaboliserad glukos. Medelvärden av glukosinfusionshastigheterna under *steady state* beräknades med hjälp av nedanstående formel vilket ger ett värde på medelmängden metaboliserad glukos (M-värde; mg/min/kg) som är ett kvantitativt mått på insulinkänsligheten i perifer vävnad (DeFronzo *et al.* 1979).

$$M = \frac{GIR}{vikt (kg)}$$

- GIR är glukosinfusionshastighet (mg/min)

Under den andra undersökningsperioden behandlades hästarna med SGLT-2 hämmaren kanagliflozin och M-värdet behövde då justeras med avseende på den mängd glukos som utsöndrades via urinen för att inte överskatta insulinkänsligheten (DeFronzo *et al.* 1979). Medelutsöndringshastigheten av glukos i urinen (U_{ER}) beräknades genom:

¹⁵ Mercodia Equine Insulin ELISA, Mercodia AB, Uppsala, Sweden

¹⁶ Silicone Elastomer Coated Foley Catheter, 24 Ch/Fr (8.0 mm), 10 ml, Bardia

$$U = C_{urin} \times V_{urin}$$

$$U_{ER} = \left(\frac{U \times M_{glukos}}{vikt} \right) / tid$$

- U är mängd glukos utsöndrad i urin per minut (mmol/min)
- U_{ER} är medelutsöndringshastighet av glukos i urinen (mg/kg/min)
- C är glukoskoncentration i urin (mg/ml)
- V är volym av urin under EHC (ml/min)
- M_{glukos} är molmassa för glukos (180,182)

Medelutsöndringshastigheten av glukos i urinen subtraherades från medelinfusionshastigheten av glukos för att erhålla ett korrigerat M-värdet då hästarna behandlades med kanagliflozin (DeFronzo *et al.* 1979).

$$M_{korrigerat} = \frac{GIR - U_{ER}}{vikt (kg)}$$

Om insulinkoncentrationen under EHC förändras av till exempel en behandling bör insulinkänsligheten i stället uttryckas som M/I-index, vilket är ett mått på metaboliserad glukos per tillförd insulinenhet (DeFronzo *et al.* 1979).

$$M/I = \frac{M_{värde}}{I_{ss}}$$

- I_{ss} är plasmakoncentration av insulin i *steady state* på under EHC (μ IU/mL)

Slutligen beräknades även genomsnittlig eliminationshastighet av insulin (MCR) (DeFronzo *et al.* 1979).

$$MCR = I_{Inf} / (I_{ss} - I_{basal})$$

Där:

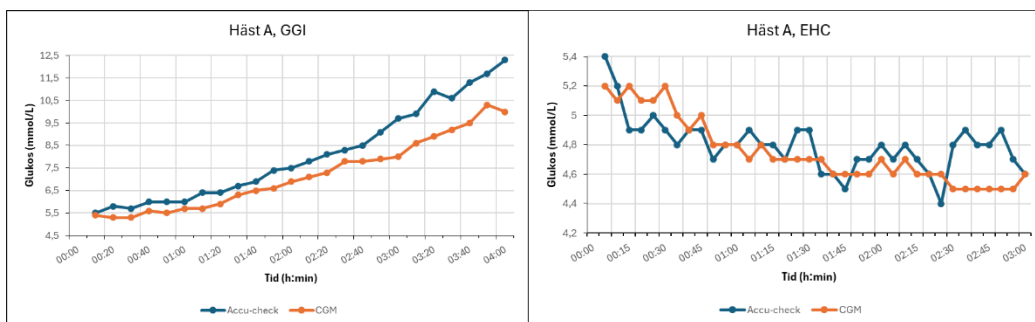
- I_{Inf} är infusionshastigheten av insulin (mU/min)
- I_{ss} är plasmakoncentration av insulin i *steady state* på under EHC (mU/L)
- I_{basal} är basal plasmakoncentration av insulin (mU/L)

För att undersöka skillnader i M-värde, M/I-index och MCR kalkylerade från EHC:n utförd före mot efter behandling med kanagliflozin användes ett tvåsidigt parat t-test. Signifikansnivå (p) sattes till 0,05. Data presenterades som medelvärde \pm standardavvikelsen (Vitale *et al.* 2021). Resultaten från CGM redovisas som individuella data i en fallserie.

4. Resultat

4.1 Kontinuerlig glukosmätare

Häst A hade mätare som satt i totalt 27 timmar innan den togs bort efter försökets avslut. Mätaren satt hårt fast och behövde tas bort med våtservetter för klisterborttagning¹⁷. Vissa klisterbitar klipptes bort. Mätvärden kunde uppmätas under både GGI och EHC (figur 2). Under GGI låg glukoskoncentrationerna för CGM kontinuerligt lägre än för de venösa blodglukoskoncentrationerna uppmätta med Accu-check. Under EHC varierade glukoskoncentrationerna från CGM genom att ibland visa högre och ibland lägre glukoskoncentrationer jämfört med Accu-check.



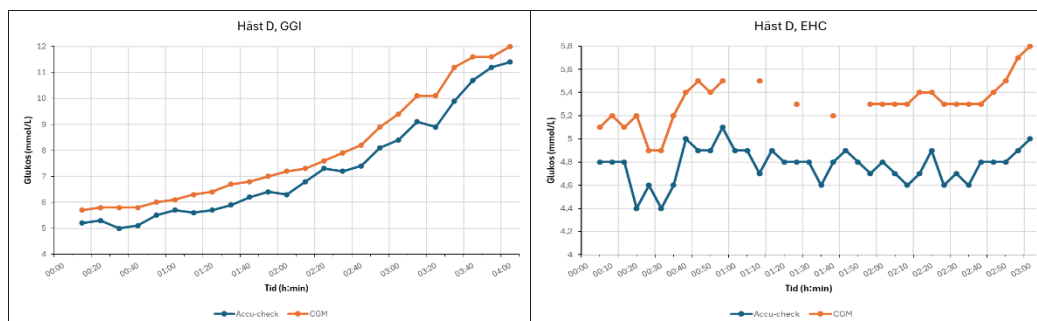
Figur 2. Glukosvärden från häst A från Accu-check (blå) och kontinuerlig glukosmätare (CGM; orange). Glukosdata från stegvis intravenös glukostoleranstest (GGI) till vänster och glukosdata från euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC) till höger.

Häst B hade en mätare som satt i två timmar och en mätare som satt i 48 timmar. Den första mätaren applicerades men när applikationskonsolen togs bort så följde mätaren med. Mätaren trycktes tillbaka i huden och fästes med lim men efter kal-kyleringsperioden så uppgav den att det inte gick att uppmäta glukoskoncentrationer och mätaren avlägsnades. Det kunde konstateras att mätarnålen blivit böjd och hamnat utanför huden. Den andra mätaren applicerades utan komplikationer och syddes fast. Efter 60 minuter uppvisades glukosvärden. Vid start av GGI visade dock även denna mätare inga mätvärden, detta fortsatte hela dagen med att den mestadels inte visade några värden men ibland dök ett värde upp. Under natten mellan GGI och EHC kunde mätaren samla in sporadiska mätvärden. Mätaren fick sitta kvar hela vistelsen men inga kontinuerliga glukoskoncentrationer gick att redovisa i slutändan. Mätardelen som varit i hästen visade tecken på att den blivit skadad.

¹⁷ Remove, Smith & Nephew

Häst C fick en mätare men ryggade bort vid appliceringen av mätaren på grund av det ljud som uppstod när nålen sköts in. Mätaren trycktes in och syddes fast men visade inga värden efter 60 minuter. Innan mätaren hann avlägsnas så gnuggade hästen bort den.

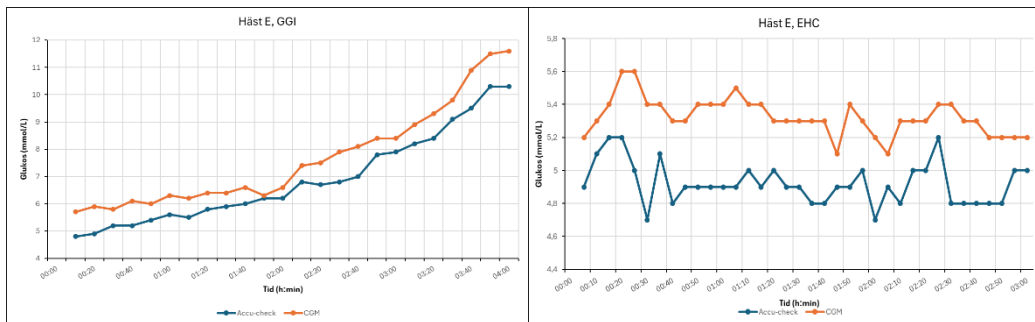
Häst D hade en mätare som satt fast under 48 timmar under båda undersökningsperioderna på UDS. Den första mätaren applicerades och fungerade under hela vistelsen. Glukoskoncentrationerna från CGM låg kontinuerligt över blodglukoskoncentrationerna uppmätta med Accu-check under GGI (figur 3). Under EHC låg glukoskoncentrationerna från CGM ungefär 0,5 mmol/L över de venösa glukoskoncentrationerna uppmätta med Accu-check. Det fanns en viss tröghet i analysresultaten från CGM genom att blodglukoskoncentrationerna inte helt kunde följa de snabbare fluktuationerna i blodglukos uppmätt med Accu-check (figur 3). Under den andra timmen slutade mätaren fungera. Mätvärden kunde dock avläsas tre gånger under den andra timmen. Under den tredje timmen fungerade mätaren igen och genererade kontinuerliga mätvärden. Vid den andra undersökningsperioden kunde CGM mätaren applicerades utan komplikationer och uppmätte glukoskoncentrationer efter 60 minuter men kunde därefter inte uppvisa mätvärden vid start av GGI. Mätaren visade sporadiska värden och behölls under EHC men visade ingen kontinuerlig mätning. Mätardelen som varit i hästen visade tecken på att den blivit skadad (figur 3).



Figur 3. Glukosvärden häst D från Accu-check (blå) och kontinuerlig glukosmätare (CGM; orange). Glukosdata från stegvis intravenös glukostoleranstest (GGI) till vänster och glukosdata från euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC) till höger. Nedan är en bild på CGM som efter att ha använts och fungerat i 48 h visade tecken på att ha blivit skadad (röd pil).

Häst E hade en mätare som satt i 48 timmar och som fungerade under hela undersökningsperioden. Under GGI låg glukoskoncentrationerna från CGM över blodglukoskoncentrationerna från Accu-check med ungefär 1 mmol/L. Differensen

minskade under EHC till ungefär 0,2–0,6 mmol/L. När CGM avlägsnades sågs att mätardelen som var i hästen hade blivit böjd men att den inte gått sönder (figur 4).

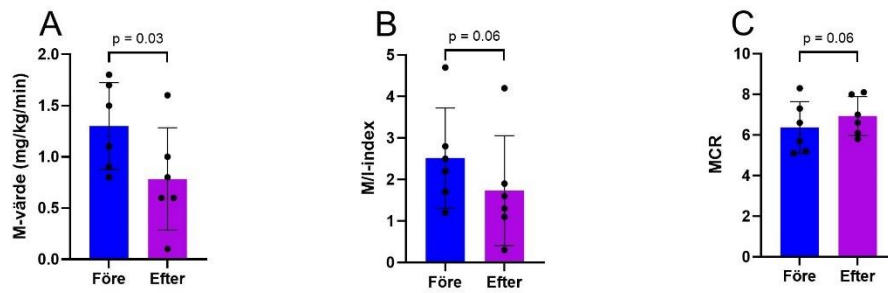


Figur 4. Glukosvärden häst E från Accu-check (blå) och kontinuerlig glukosmätare (CGM; orange). Glukosdata från stegvis intravenös glukostoleranstest (GGI) till vänster och glukosdata från euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC) till höger. Nedan är en bild på CGM som efter att ha använts och fungerat i 48 h visade tecken på att ha blivit böjd men inte skadad (röd pil).

4.2 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp

Hästarnas medelinsulinkänslighet (M-värde) sänktes i genomsnitt med $0,5 \pm 0,2$ mg/kg/min efter behandling med kanagliflozin ($p=0,03$; figur 5A). Även metaboliserat glukos per tillförd enhet insulin (M/I-index) sjönk efter behandling men förändringen var inte statistiskt säkerställd ($0,8 \pm 0,3$ [mg/kg/min $\times 10$] / $[\mu\text{IU/mL}]$, $p=0,06$; figur 5B).

Clearance rate för insulin (MCR) ökade lite efter behandling med kanagliflozin ($0,6 \pm 0,2$ mL/kg/min) men förändringen var inte statistiskt säkerställd ($p=0,06$; figur 5C).



Figur 5. Mätning av insulinkänslighet från euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC) med individuell data (svarta prickar) från hästarna i försöket (n=6). Staplarna visar medelvärdet av M-värde; metaboliserat glukos i mg/kg/min (A), M/I-index; metaboliserat glukos per tillförd insulinenhet (B) och MCR; clearance rate för insulin (C). Före behandling (blå) och efter (lila) tre veckors behandling med kanagliflozin 0,4 mg/kg q 24 hr. Felstaplar indikerar medelvärdets standardavvikelse.

5. Diskussion

5.1 Kontinuerlig glukosmätare

Det ena syftet i denna studie var att undersöka om CGM kunde användas i stället för upprepad analys av blodglukos via Accu-check under GGI och EHC. Under försökets gång utvecklades en ny metod för att förstärka hållfastheten för CGM på hästens hals. En framgångsfaktor var att applicera ytterligare hudlim runt glukosmätaren innan mätaren applicerades på hästen. Ytterligare en faktor som ökade hållfastheten var att fixera och skydda mätaren med hjälp av galontyg. Förutom utmaningar kring hållfasthet skulle studien undersöka hur väl glukoskoncentrationer som uppmättes av CGM stämde överens med blodglukoskoncentrationer från Accu-check. Eftersom endast fem hästar användes i studien hade studien ur ett statistiskt perspektiv låg styrka och kunde inga statistiskt säkerställda resultat fastställas. Sammanlagt applicerades CGM sju gånger då två av hästarna fick mätare vid båda vistelserna. Endast från tre av mätarna erhöles kontinuerliga mätvärden som gick att presentera. Samtidigt var hållfastheten på fästnanordningen god då endast en häst gnuggade bort sin mätare. Resultatet visade på både styrkor och svagheter med metoden.

I tidigare utförda studier med CGM har två problem identifierats: att mätaren varit svårt att få att sitta kvar på hästen och att mätaren inte kunnat registrera snabba förändringar i glukoskoncentration (Wiedmeyer *et al.* 2003; Françoso *et al.* 2024). Vid jämförelse av glukosvärden från Accu-check och CGM så låg två av hästarna konstant högre i glukoskoncentrationer uppmätta från CGM under både GGI och EHC. Den sista hästens CGM mätte lägre glukoskoncentrationer än Accu-check under GGI och alternerade mellan högre och lägre värden jämfört med Accu-check vid EHC. Vid jämförelse av glukoskoncentrationer analyserade med olika mätare så har det i tidigare studier varit god överensstämmelse mellan CGM och Accu-check, men CGM har haft svårt att följa med i snabba fluktuationer i blodglukoskoncentration (Vitale *et al.* 2021; Malik *et al.* 2022; Françoso *et al.* 2024). Detta överensstämmer med resultaten från denna studie där värden från CGM följde långsamma öknings i blodglukoskoncentration under GGI väl. Under EHC blev det större skillnad mellan uppmätt glukoskoncentration från CGM i jämförelse med Accu-check.

Varför hästarnas glukoskoncentrationer från CGM antingen låg över eller under värdet från Accu-check undersöktes inte i denna studie men det skulle kunna röra sig om mätarfel från CGM eller individuell variation i interstitiell glukoskoncentration. Vitale *et al.* (2021) använde CGM på kritiskt sjuka hästar och kunde notera att de interstitiella glukoskoncentrationerna fluktuerade över och under de

uppmätta värdena från en handhållen blodglukosmätare, utan att kunna härleda förändringarna till ett tydligt mönster. De diskuterade att mätolikheter mellan metoderna skulle reflektera fysiologiska ändringar i glukosmetabolism under sjukdom och inte att det rör sig om fel på mätare eller metod. Françoso *et al.* (2024) använde Freestyle Libre-mätare på friska hästar och argumenterade också för att skillnad mellan uppmätta glukoskoncentrationer beror på skillnader i glukosmetabolism i interstitiet mot i blodet men studien kunde inte fastställa om så var fallet.

Det finns en risk med att använda CGM vid EHC på grund av att CGM verkar ha svårt att spegla snabba ändringar i blodglukos vilket gör att det kommer bli svårt att bibehålla euglykemi ($5 \text{ mmol/L} \pm 0,2 \text{ mmol/L}$). Om blodglukoskoncentrationen varierar för mycket uppnås aldrig *steady state* vilket innebär att beräkningar som utförs på de data som samlats in under de sista 60 minuterna av EHC:n inte blir trovärdiga.

Under studien identifierades ett ytterligare problem med CGM, vilket relaterade till svårigheterna med att beställa CGM Freestyle Libre, då dessa mätare inte har godkänts för användning på djur. En av följderna blev att det inte fanns reservmätare att använda när en mätare slutade fungera eller inte fäste vid applicering. Mätaren är utöver detta dyr att köpa, varje enhet kostar mellan 700 och 800 kronor. Att mätardelen i hästen kom ut defekt i tre av fallen leder till slutsatsen att materialet är för klent och att mätardelen är i det kortaste laget i förhållande till storleken på hästens halsmuskler och att hästar har tjockare hud än människor. Dessa faktorer leder samlat till att CGM har en begränsad användning hos häst i dagsläget. Att använda CGM på häst skulle vara bra vid till exempel intensivvård av föl och vuxna hästar men det skulle kräva att mätaren adapteras för att passa hästar som har tjockare hud, mer päls och rörligare applikationsplats.

För att kunna åstadkomma statistiskt starka resultat krävs det större studiepopulationer i framtida studier. Större studiepopulation skulle även öka möjligheten att genom att utvärdera olika placeringar av CGM, hitta den mest optimala placeringen och identifiera optimerade rutiner kring applicering av mätaren. Vidare skulle man få ett större underlag att jämföra glukoskoncentrationerna från CGM med andra metoder för glukosmätning i blod och plasma.

5.2 Insulinkänslighet

Arbetets andra syfte var att undersöka om behandling med SGLT2-hämmare förändrade insulinkänsligheten hos hästar med ID. Behandling med kanagliflozin orsakade en sänkning av insulinkänsligheten i perifer vävnad uttryckt som mängden metaboliserad glukos per tidsenhet (M-värdet). Eftersom plasmainsulinkoncentrationerna minskade vid behandling med kanagliflozin (data ej visade) är M/I-

index ett mer adekvat mått på insulinkänsligheten eftersom detta index uttrycker mängden metaboliserad glukos per insulinenhet i plasma. Efter-som endast sex hästar användes i studien är det troligt att studien ur ett statistiskt perspektiv hade för låg styrka (*underpowered*) och därför inte kunde detektera en behandlingseffekt av kanagliflozin genom förändrat M/I-index. Även MCR, ett mått på insulinnedbrytning, visade en ökning som inte var statistiskt signifikant, sannolikt på grund av den låga statistiska styrkan. Om insulinkänsligheten minskar kompenseras detta genom ökad β -cells funktion och genom sänkt insulin *clearance* (Sjåstad *et al.* 2010), vilket leder till sänkt MCR och inte till ökad MCR, som antyds av resultatet i den här studien. Det statistiska perspektivet innebär därför en utmaning i att tolka resultatet från studien gällande vilket resultat som är troligt eller inte och varför.

Det är möjligt att insulinkänsligheten skulle kunna vara falskt låg om den endogena glukosproduktionen ökade med kanagliflozinbehandling och att den inte hämmades adekvat av insulininfusionen under EHCn. Att insulinkänsligheten minskar med behandling av kanagliflozin motsäger tidigare studieresultat då det hos människor är visat att SGLT2-hämmare ökar insulinkänsligheten (Isaji 2011; Merovci *et al.* 2014). Eftersom beräkningar av insulinkänslighet vid EHC förutsätter att den endogena glukosinfusionen hämmas fullständigt, är det således mer sannolikt att M-värdet är falskt lågt efter kanagliflozinbehandling av ID-hästar i denna studie, sannolikt orsakat av inadekvat hämningen av den endogena glukosproduktionen. För att få mer pålitlig information skulle den endogena glukosproduktionen behöva mätas under EHCn. Detta kan enbart göras med samtidig infusion av radioaktivt märkt glukos (Kim 2009). En otillräcklig hämning av glukagonfrisättningen under EHCn kan leda till endogen glukosproduktion och därmed falskt lågt M-värde och M/I-index genom att glukos tillförs systemet under *steady state*, inte enbart från den exogena variabla glukosinfusionen utan också från levern.

Att SGLT2-hämmare effektivt minskar graden av hyperinsulinemi vilket i sin tur leder till en minskad risk för utveckling av endokrinopatisk fång har visats i flertalet studier (Meier *et al.* 2018; Kellon & Gustafson 2023; Lindåse *et al.* 2023; Sundra *et al.* 2024). Dock står inte nivån på sänkningen i blodglukos i proportion till den massiva sänkning i insulinrespons som sker postprandiellt (Menzies-Gow & Knowles 2024). Lindåse *et al.* (2023) kunde härleda sänkningen av hyperinsulinemi efter peroral glukosgiva till att β -cellerna minskade sin glukos känslighet, dvs. minskad β -cells respons. Minskad β -cells respons är kopplat till ökad insulinkänslighet (Lindåse *et al.* 2017), vilket ytterligare talar emot att insulinkänsligheten kunde minska i den aktuella studien.

Trots att SGLT2-hämmare effektivt minskar den postprandiella hyperinsulinemin så måste stor vikt alltid läggas på de andra delarna av behandlingen av EMS. Viktnedgång leder till en ökad insulinkänslighet (Durham *et al.* 2019). Även motion kan förbättra insulinkänsligheten om det sker med rätt intensitet och frekvens (Reed *et al.* 2018). I kombination med en förändrad foderstat fås en komplett behandlingsplan för en häst med ID.

Det var inte möjligt inom ramen av arbetets omfattning att ha med en placebo-grupp, vilket hade ökat säkerheten i de statistiska analyserna genom att en eventuell placeboeffekt hade kunnat räknas bort från behandlingseffekten.

6. Konklusion

Användning av CGM inom hästsjukvård och forskning skulle erbjuda ett effektivt sätt att monitorera blodglukos över tid. Resultat från denna studie indikerar dock att det finns ett flertalet problem med mätmetoden vid användning på häst, och studier med ett större antal hästar behövs för att utvärdera metoden vidare. Det är möjligt att metoden skulle kunna fungera bättre med vissa modifikationer och mer praktisk erfarenhet av tekniken.

Läkemedelsgruppen SGLT2-hämmare har visats sig vara mycket effektiv för att minska graden av hyperinsulinemi hos hästar med ID, vilket gör dessa läkemedel till ett bra komplement vid behandling av hästar med allvarlig EMS. Huruvida läkemedlet påverkar insulinkänsligheten har dock inte tidigare undersökts. I denna studie fick hästarna lägre insulinkänslighet efter behandling SGLT2-hämmaren kanagliflozin i tre veckor. Inom ramarna för studien kunde det dock inte fastställas om detta berodde på otillräcklig hämning av den endogena glukosproduktionen, vilket i så fall ger falskt låg insulinkänslighet när den mäts med EHC, eller om insulinkänsligheten faktiskt försämrades. En större studie med inkluderad placebogrupp är nödvändig för att erhålla tydligt säkerställda resultat.

Referenser

- Abbot (2025). *FreeStyle Libre 2-systemet*. Abbot Scandinavia AB.
<https://www.freestyle.abbott/se-sv/produkter/freestyle-libre-2-systemet.html?srsId=AfmBOorPgQ0k-exBKO4I85imjqCMHiB3jYBtsOVVbQgUJ-Lx2bFJmg5M>
- Asplin, K.E., Sillence, M.N., Pollitt, C.C. & McGowan, C.M. (2007). Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *The Veterinary Journal*, 174(3), 530-535. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.07.003>
- Bamford, N., Potter, S., Harris, P.A. & Bailey, S. (2014). Breed differences in insulin sensitivity and insulinemic responses to oral glucose in horses and ponies of moderate body condition score. *Domestic Animal Endocrinology*, 47, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2013.11.001>
- Bertin, F.-R. & Fraser, N.S. (2020). Diseases of the endocrine pancreas and equine metabolic syndrome. I: *Equine Endocrinology*. CABI Wallingford UK. 60-90. <https://doi.org/10.1079/9781789241099.0060>
- Byrne, M.M., Sturis, J. & Polonsky, K.S. (1995). Insulin secretion and clearance during low-dose graded glucose infusion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 268(1), E21-E27. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1995.268.1.E21>
- Carter, R.A., Geor, R.J., Staniar, W.B., Cubitt, T.A. & Harris, P.A. (2009). Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *The Veterinary Journal*, 179(2), 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.02.029>
- Colmer, S.F., Adams, A.A., Adam, E., Miller, R., Stefanovski, D., Kulp, J.C. & van Eps, A. (2024). The effect of pre-dosing with metformin on the insulin response to oral sugar in insulin-dysregulated horses. *Equine Veterinary Journal*, 56(2), 318-325. <https://doi.org/10.1111/evj.13979>
- 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., Sillence, M.N., McGowan, C.M. & Pollitt, C.C. (2012). Continuous intravenous infusion of glucose induces endogenous hyperinsulinaemia and lamellar histopathology in Standardbred horses. *The Veterinary Journal*, 191(3), 317-322. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.07.007>
- DeFronzo, R.A., Tobin, J.D. & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 237(3), E214. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- 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>
- Françoso, R., Baccarin, R.Y., de Siqueira, R.F. & Belli, C.B. (2024). Use of FreeStyle Libre for continuous glucose monitoring in adult horses. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 34(2), 123-130. <https://doi.org/10.1111/vec.13367>
- Frank, N., Geor, R.J., Bailey, S., Durham, A. & Johnson, P. (2010). Equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), 467-475.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0503.x>
- Frank, N. & Tadros, E. (2014). Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal*, 46(1), 103-112. <https://doi.org/10.1111/evj.12169>
- Hannon, T.S., Kahn, S.E., Utzschneider, K.M., Buchanan, T.A., Nadeau, K.J., Zeitler, P.S., Ehrmann, D.A., Arslanian, S.A., Caprio, S., Edelstein, S.L., Savage, P.J., Mather, K.J. & Rise Consortium (2018). Review of methods for measuring β -cell function: Design considerations from the Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(1), 14-24.
<https://doi.org/10.1111/dom.13005>
- Henneke, D., Potter, G., Kreider, J. & Yeates, B. (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>
- Hustace, J.L., Firshman, A.M. & Mata, J.E. (2009). Pharmacokinetics and bioavailability of metformin in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 70(5), 665-668.
<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.5.665>
- Isaji, M. (2011). SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney International*, 79, S14-S19. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.511>
- Johnson, P.J. (2002). The equine metabolic syndrome: Peripheral Cushing's syndrome. *Veterinary Clinics: 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)
- Karikoski, N., Horn, I., McGowan, T. & McGowan, C. (2011). The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital. *Domestic Animal Endocrinology*, 41(3), 111-117.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.05.004>
- Kaul, K., Tarr, J.M., Ahmad, S.I., Kohner, E.M. & Chibber, R. (2013). Introduction to diabetes mellitus. I: Ahmad, S.I. (red.) *Diabetes: an Old Disease, a New Insight*, 1-11. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5441-0_1
- Kellon, E.M. & Gustafson, K.M. (2023). Hypertriglyceridemia in equines with refractory hyperinsulinemia treated with SGLT2 inhibitors. *Open Veterinary Journal*, 13(3), 365-375. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i3.14>
- Kim, J.K. (2009). Hyperinsulinemic–euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. *Type 2 Diabetes: Methods and Protocols*, 221-238.
https://doi.org/10.1007/978-1-59745-448-3_15
- Kronfeld, D.S., Treiber, K.H. & Geor, R.J. (2005). Comparison of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and

- ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(5), 712-719. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.712>
- Leighton, E., Sainsbury, C.A. & Jones, G.C. (2017). A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Therapy*, 8, 475-487. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>
- Lindåse, S., Johansson, H., Månsby, M. & Bröjer, J. (2020). Repeatability of the hyperglycaemic clamp for assessment of β -cell response and insulin sensitivity in horses. *Equine Veterinary Journal*, 52(1), 126-130. <https://doi.org/10.1111/evj.1311937>
- Lindåse, S., Nostell, K. & Bröjer, J. (2016). A modified oral sugar test for evaluation of insulin and glucose dynamics in horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58, 55-63. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0246-z>
- 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>
- Lindåse, S., Nostell, K., Söder, J. & Bröjer, J. (2017). Relationship between β -cell response and insulin sensitivity in horses based on the oral sugar test and the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), 1541-1550. <https://doi.org/10.1111/jvim.14799>
- Malik, C.E., Wong, D.M., Dembek, K.A. & Wilson, K.E. (2022). Comparison of two glucose-monitoring systems for use in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 83(3), 222-228. <https://doi.org/10.2460/ajvr.21.05.0068>
- Meier, A., Reiche, D., de Laat, M., Pollitt, C., Walsh, D. & Silience, M. (2018). The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor velagliflozin reduces hyperinsulinemia and prevents laminitis in insulin-dysregulated ponies. *PLoS One*, 13(9), e0203655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203655>
- Menzies-Gow, N.J. & Knowles, E.J. (2024). Sodium-glucose transport protein 2 inhibitor use in the management of insulin dysregulation in ponies and horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 48 (Suppl 1), 31-40. <https://doi.org/10.1111/jvp.13470>
- Merovci, A., Solis-Herrera, C., Daniele, G., Eldor, R., Fiorentino, T.V., Tripathy, D., Xiong, J., Perez, Z., Norton, L. & Abdul-Ghani, M.A. (2014). Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(2), 509-514. <https://doi.org/10.1172/JCI70704>
- Michanek, P., Bröjer, J., Lilliehöök, I., Fjordbakk, C.T., Löwgren, M., Hedeland, M., Bergquist, J. & Ekstrand, C. (2024). Pharmacokinetics and alterations in glucose and insulin levels after a single dose of canagliflozin in healthy Icelandic horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 48 (Suppl 1), 41-49. <https://doi.org/10.1111/jvp.13476>

- Mohajan, D. & Mohajan, H.K. (2024). Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors: Antidiabetic medications for treating diabetes. *Innovation in Science and Technology*, 3(4), 103-108. <http://dx.doi.org/10.56397/IST.2024.07.10>
- Nair, S. & Wilding, J.P. (2010). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(1), 34-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0473>
- Patterson-Kane, J., Karikoski, N. & McGowan, C. (2018). Paradigm shifts in understanding equine laminitis. *The Veterinary Journal*, 231, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.11.011>
- Reed, S.M., Bayly, W.M. & Sellon, D.C. (2018). *Equine Internal Medicine*. 4 uppl., Elsevier. 38
- Rehfeld, J.F. (2018). The origin and understanding of the incretin concept. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 387. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00387>
- Rodbard, D. (2016). Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 18(S2), S2-3-S2-13. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0417>
- Sjaastad, O.V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2 uppl., Scandinavian Veterinary Press.
- 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., Knowles, E., Rendle, D., Kelty, E., Lester, G. & Rossi, G. (2024). Short-term clinical and biochemical responses following treatment with dapagliflozin or ertugliflozin in horses with hyperinsulinemia: a retrospective case series. *Domestic Animal Endocrinology*, 106894. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2024.106894>
- Tinworth, K.D., Boston, R.C., Harris, P.A., Sillence, M.N., Raidal, S.L. & Noble, G.K. (2012). The effect of oral metformin on insulin sensitivity in insulin-resistant ponies. *The Veterinary Journal*, 191(1), 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.01.015>
- van Eps, A.W. & Burns, T.A. (2019). Are there shared mechanisms in the pathophysiology of different clinical forms of laminitis and what are the implications for prevention and treatment? *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 35, 379-398. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.04.001>
- Vitale, V., Berg, L.C., Larsen, B.B., Hannesdottir, A., Dybdahl Thomsen, P., Laursen, S.H., Verwilghen, D. & van Galen, G. (2021). Blood glucose and subcutaneous continuous glucose monitoring in critically ill horses: A pilot study. *PLoS One*, 16(2), e0247561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247561>
- Wiedmeyer, C.E., Johnson, P.J., Cohn, L.A. & Meadows, R.L. (2003). Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in dogs, cats, and horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(7), 987-92. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.987>

Populärvetenskaplig sammanfattning

Ekvint metabolt syndrom (EMS) är en sjukdom där hästen reagerar med ett mycket kraftigt insulinsvar efter utfodring. Det kan leda till en komplikation som kallas fång, vilket är en smärtsam sjukdom i hovarna. Behandling av dessa hästar brukar bestå av viktminskning, minskad mängd kolhydrater i fodret och ökad motion. Som komplement kan man ge läkemedel, som syftar till att minska insulinsvaret efter utfodring. På senare tid har ett läkemedel som tillhör gruppen SGLT2-hämmare börjat användas vid behandling av EMS. Dessa läkemedel sänker blodsockernivåerna genom att utsöndra överskottssockret i urinen.

Den här studien undersökte två saker, dels om kontinuerliga blodsockermätare, (CGM), som används av människor med diabetes, fungerar på hästar. Dels om behandlingen med SGLT2-hämmare påverkar hästarnas insulinkänslighet, dvs. förmågan att svara normalt på insulin som frisätts efter utfodring.

Hästarna i studien behandlades med SGLT2-hämmaren kanagliflozin under tre veckor och genomgick flera tester för att mäta blodsocker och insulin. Blodsockermätarna fästes på hästarna med hjälp av en nyutvecklad fästnanordning av galontyg. Resultaten från mätarna jämfördes med traditionella metoder för att mäta blodsocker.

Blodsockermätarna fungerade bra för att mäta långsammare förändringar i blodsocker men kunde inte hänga med vid snabba svängningar. Det finns potential att använda CGM i framtiden, men det krävs mer utveckling innan de kan ersätta dagens metoder helt.

Läkemedlet kanagliflozin har i andra studier visat att det effektivt sänker hästarnas insulinkoncentration i blodet, vilket är positivt för att minska risken för fång. I det här arbetet blev hästarna mindre insulinkänsliga men på grund av att det var för få hästar och att studien inte hade en kontrollgrupp som fick placebo så är inte resultaten tillräckligt starka för att dra säkra slutsatser.

SGLT2-hämmare är lovande som en del av behandlingen för EMS för att sänka insulinkoncentrationerna efter utfodring. När det gäller insulinkänslighet behövs fler studier för att förstå om läkemedlet påverkar positivt eller negativt. Kontinuerliga blodsockermätare är ett praktiskt verktyg, men de behöver vidareutvecklas för att kunna ersätta dagens mätmetoder.

Studien ger hopp om nya sätt att hjälpa hästar med EMS, men visar också att det fortfarande finns många frågor kvar att besvara.

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

NEJ, jag 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.