Utvärdering av behandlings-effekten av kanagliflozin hos insulindysreglerade hästar genom estimeringar av ß-cellsrespons och glukosförlust via urin

Oscar Jönsson

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet
Uppsala 2026

Utvärdering av behandlingseffekten med kanagliflozin hos insulindysreglerade hästar genom estimeringar av ß-cells-respons och glukosförlust via urin

Evaluation of the treatment effect of canagliflozin in insulin dysregulated horses using proxies for urinary glucose excretion and ß-cell sensitivity

Oscar Jönsson

Handledare:	**Elin Svonni, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper**
Bitr. handledare:	Johan Bröjer, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator:	Sanna 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:	2026

Upphovsrätt:	Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.

Nyckelord:	insulindysreglering, SGLT2-hämmare, behandlingssvar, ß-cellsrespons, glukosförlust

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Insulindysreglering (ID) är ett utbrett problem inom hästpopulationen. Hyperinsulinemi i samband med ID utgör den vanligaste orsaken till att hästar utvecklar fång. Humana diabetesläkemedel tillhörande gruppen Natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare har visat vara effektiva för att sänka insulinkoncentrationen i blodet hos hästar med ID och därmed reducera risken för fång. Natrium-glukos-kotransportör 2-hämmare minskar återupptag av glukos från primärurinen vilket orsakar glukosuri och sekundärt sänkt glukos- och insulinkoncentration i blodet. En minskning av ß-cellernas känslighet för glukos, dvs insulinsekretionen vid en given blodkoncentration, har diskuterats som en bidragande orsak till sänkta insulinnivåer hos ID hästar behandlade med SGLT2-hämmare. I en svensk fältstudie där hästar med ID behandlades med SGLT2-hämmaren kanagliflozin sågs ett bristfälligt behandlingssvar med avseende på insulinnivåer under ett utfodringstest (meal tolerance test, MTT) hos 13 % av de inkluderande hästarna. Det är således intressant att kunna utvärdera behandlingseffekt, framför allt hos hästar som svarat suboptimalt på behandling, via utvärdering av ß-cellsrespons och mätning av glukosförlust via urinen. I dagsläget är detta tekniskt krävande, kostsamt och ej praktiskt genomförbart kliniskt. Syftet med aktuellt studentarbete är därför att utvärdera hur väl enklare tester som kan utföras kliniskt korrelerar med etablerade referensmetoder.

Studentarbetet baserades på två separata studier där totalt 61 privatägda hästar deltog. I den första studien undersöktes 41 hästar med ID med en graded glucos infusion (GGI), en metod där ß-cellsrespons mäts vid intravenös glukosinfusion med ökad infusionshastighet. Hästarna genomgick också ett oralt sockertest (OST) där glukossirap gavs direkt i munnen och ett utfodringstest MTT där de gavs en standardiserad giva av sitt eget grovfoder. Alla undersökningar utfördes före och efter tre veckors behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin (0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg) eller placebo. Den beräknade ß-cellsresponsen från GGI:n jämfördes med kvoten mellan insulin- och glukoskoncentrationen i blodet vid valda tidpunkter under OST och MTT. I den andra studien behandlades 20 hästar med ID, med kanagliflozin i dosen 0,4 mg/kg eller placebo i tre veckor. Hästarna undersöktes med vattenmätning över ett dygn, fasteurinprov där koncentration av glukos och kreatinin analyserades efter en natts fasta, samt urinprov där total volym urin mättes och koncentrationen glukos analyserades i samband med en tre timmar lång euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC). Glukosutsöndringen under EHC:n användes för att kvantifiera glukosutsöndringen i urin över dygnet. Baserat på glukos- och kreatininkoncentrationen i fasteurinprov samt vattenmätning utformades tre markörer som jämfördes med den beräknade glukosförlusten i urinen vid EHC.

Resultaten visade låg korrelation mellan den uträknade ß-cellsresponsen under GGI och insulin/glukos-kvoterna vid OST och MTT. Däremot var det en god korrelation mellan den fastställda glukosförlusten under EHC och de beräknade markörerna baserade på fasteurinprov.

Sammanfattningsvis tyder detta på att markörer beräknade från enstaka blodprovtagningstillfällen under OST eller MTT inte kan användas för utvärdering av ß-cellsresponsen hos hästar. Däremot kan ett enstaka fasteurinprov ge tillförlitlig information om glukosförlust i urin över ett dygn hos hästar behandlade med SGLT2 hämmare. Detta kan vara användbart vid vidare utredning av individer med bristande behandlingssvar och utebliven sänkning av insulinkoncentrationer under SGLT2 behandling.

Nyckelord: insulindysreglering, SGLT2-hämmare, behandlingssvar, ß-cellsrespons, glukosförlust

Abstract

Insulin dysregulation (ID) is a widespread problem in the equine population. Hyperinsulinemia associated with ID is the most common cause of laminitis in horses. Human antidiabetic medications belonging to the sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2)-inhibitor class have been shown to effectively reduce insulin concentrations in horses with ID, thereby decreasing the risk of laminitis. Sodium–glucose cotransporter 2-inhibitors block reabsorption of glucose from the primary urine, thereby inducing glucosuria, leading to lowering of glucose- and insulin concentrations in blood. A reduction in the glucose sensitivity of the β-cells, that is, insulin secretion at a given blood glucose concentration, has been discussed as a contributing factor to the decreased insulin levels observed in ID horses treated with SGLT2-inhibitors. In a Swedish field study in which horses with ID were treated with the SGLT2 inhibitor canagliflozin, an inadequate treatment response with respect to insulin concentrations during a meal tolerance test (MTT) was observed in 13% of the included horses. Consequently, it is of interest to evaluate treatment efficacy, particularly in horses with a suboptimal treatment response, by assessing β-cell responsiveness and urinary glucose loss. At present, such evaluation is technically demanding, costly, and not clinically feasible. The aim of the present master thesis was therefore to assess how well simple, clinically applicable tests correlate with established reference methods.

This undergraduate project was based on two separate studies involving a total of 61 privately owned horses. In the first study, 41 horses with ID were examined using a graded glucose infusion (GGI), a method in which β-cell response is assessed during intravenous glucose infusion with progressively increasing infusion rates. The horses also underwent an oral sugar test (OST), in which glucose syrup was administered orally, and an MTT, in which they were given a standardized ration of their own forage. All examinations were performed before and after three weeks of treatment with the SGLT2-inhibitor canagliflozin (0.6 mg/kg or 1.2 mg/kg) or placebo. The calculated β-cell response from the GGI was compared with the ratio between insulin- and glucose concentrations in blood at selected time points during the OST and MTT. In the second study, 20 horses with ID were treated with canagliflozin at a dose of 0.4 mg/kg or placebo for three weeks. The horses were assessed using 24-hour water intake measurements, fasting urine samples in which glucose and creatinine concentrations were analyzed after an overnight fast, and urine collection during a three-hour euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC), during which total urine volume was measured and glucose concentration was analyzed. Glucose excretion during the EHC was used to quantify 24-hour urinary glucose excretion. Based on glucose- and creatinine concentrations in fasting urine samples and water intake measurements, three markers were developed and compared with the calculated urinary glucose loss during the EHC.

The results demonstrated a low correlation between the calculated β-cell responsiveness during the GGI and the insulin-to-glucose ratios obtained during the OST and MTT. In contrast, a strong correlation was observed between the quantified glucose loss during the EHC and the calculated markers based on fasting urine samples.

In summary, these findings indicate that markers derived from single blood sampling during the OST or MTT cannot be used to evaluate β-cell response in horses. However, a single fasting urine sample may provide reliable information on the 24-hour urinary glucose loss in horses treated with SGLT2-inhibitors. This may be useful in the further evaluation of individuals with inadequate treatment response and a lack of reduction in insulin concentrations under treatment with SGLT2-inhibitors.

Keywords: insulin dysregulation, SGLT2 inhibitor, canagliflozin, β-cell response, glycosuria

Innehållsförteckning

Tabellförteckning **9**

Figurförteckning **11**

Förkortningar **12**

1. Inledning **13**

2. Litteraturstudie **15**

2.1 Insulinreglering 15

2.2 Ekvint metabolt syndrom 15

2.2.1 Fång 16

2.2.2 Diagnostik 16

2.2.3 Behandling 19

3. Material och metod **23**

3.1 Studie 1: ß-cellsrespons 23

3.1.1 Studieupplägg 23

3.1.2 Hästar 23

3.1.3 Diagnostiska test 23

3.1.4 Statistik 24

3.2 Studie 2: Glukosförlust i urin 26

3.2.1 Studieupplägg 26

3.2.2 Hästar 26

3.2.3 Diagnostiska test 27

3.2.4 Statistik 28

3.3 Artificiell intelligens 28

4. Resultat **29**

4.1 Studie 1: ß-cellsrespons 29

4.2 Studie 2: Glukosförlust i urin 30

5. Diskussion **32**

5.1 ß-cellsrespons 32

5.2 Glukosförlust i urin 34

5.3 Konklusion 36

Referenser **37**

Populärvetenskaplig sammanfattning **43**

Bilaga 1 ..... **45**

Bilaga 2 ..... **46**

Bilaga 3 ..... **47**

Bilaga 4 ..... **48**

Bilaga 5 ..... **50**

Tabellförteckning

Tabell 1. De statistiska samband som undersöktes med enkel linjär regression för utvärdering av ß-cellsrespons. Betacellsrespons baseras på resultat från graded glucose infusion (GGI) X agerade oberoende variabel och Y agerade beroende variabel. Y-värdena baseras på kvoten av insulin och glukos vid respektive provtagningstillfälle. De diagnostiska testerna oralt sockertest (OST), meal tolerance test (MTT) och GGI utfördes före och efter tre veckors behandling med 0,6 mg/kg respektive 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. 25

Tabell 2. De tre statistiska samband som undersöktes med enkel linjär regression för utvärdering av glukosförlust. X-värdena agerade oberoende variabel och Y-värdena agerade beroende variabel. G-förlust EHC utgörs av den fastställda glukosförlusten varje häst hade i samband med EHC. G-konc utgörs av glukoskoncentrationen vid fasteurinprov. G/K-kvot utgörs av kvoten mellan glukos- och kreatininkoncentrationen vid fasteurinprov. G-förlust U&V utgörs av den beräknade glukosförlusten i urin baserat på fasteurinprov och vatten-mätning. De diagnostiska testen utfördes efter tre veckors behandling med 0,4 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. 28

Tabell 3. R^2 och P-värden för ß-cellsresponsens undersökta samband omvandlade till naturliga logaritmen före behandling och efter tre veckors behandling med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. X-värden representeras av betacellsresponsen beräknad från graded glucose infusion (GGI). Y-värden representeras av insulin/glukos-kvoterna beräknade för 90 respektive 150 minuter efter oral giva i samband med oralt sockertest (OST) respektive meal tolerance test (MTT)..... 30

Tabell 4. R^2 och p-värden för glukosförlustens undersökta samband. X-värde representerar den beräknade glukosförlust (G-förlust EHC) EHCn. Y-värde representeras av markökrerna för glukosförlust i urinen beräknad från fasteurinprover: G-konc utgörs av glukoskoncentrationen i urinen vid fasteurinprov. G/K-kvot utgörs av kvoten mellan glukos- och kreatininkoncentrationen fasteurinprov. G-förlust U&V utgörs av den beräknade glukosförlusten i urin baserat på fasteurinprov och vattenmätning. 31

Tabell 5. Median för glukosförlust vid EHC, glukoskoncentration vid fasteurinprov samt total utsöndring glukos per kilo kroppsvikt per dygn för hästarna behandlade med 0,4mg/kg SGLT2-hämmare respektive för placebogruppen. G-förlust EHC utgörs av den fastställda glukosförlusten i samband med EHC och G-konc utgörs av glukoskoncentrationen i urinen vid fasteurinprov. Utsöndring glukos per kilo kroppsvikt per dygn baseras på en antagning av den glukosförlust som sågs i

samband med EHC är representativ för hela dygnets glukosförlust. Det beräknades genom att multiplicera glukoskoncentrationen vid EHC med Urinvolymen vid EHC, 8 och molmassan för glukos för att sedan dividera med kg kroppsvikt och 1000 för att få enheten g glukos per kilo kroppsvikt och dygn. 31

Bilaga 5, Tabell 1. Sammanställd hästdata från ß-cellsresponsförsöket. Information om respektive hästs behandlingsdos, kön, ras, ålder, historik av fång, bcs före och efter behandling, cns före och efter behandling samt vikt före och efter behandling presenteras. För tidigare historik av fång innebär ”x” att hästen har tidigare historik av fång. 50

Bilaga 5, Tabell 2. Sammanställd hästdata från glukosförlustförsöket. Information om respektive hästs behandlingsdos, ras, ålder, kön, tidigare fånghistorik, bcs, cns och vikt presenteras. 51

Figurförteckning

Figur 1. Fiktiva värden av glukos- och insulinkoncentrationer i samband med graded glucose infusion (GGI) för att illustrera skillnader i ß-cellsrespons. De fyrkantiga orangea punkterna representerar en individ med hög ß-cellsrespons vid GGI och de runda blå punkterna representerar en individ med låg ß-cellsrespons vid GGI. 18

Figur 2. Q/Q-plot för samband mellan ß-cellsrespons och OST 90min efter behandling med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. 25

Figur 3. Q/Q-plot för samband mellan Ln ß-cellsrespons mot Ln OST 90min efter behandling med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. .. 26

Bilaga 4, Figur 1. Q/Q-plot för samband mellan beräknad glukosförlust i urin vid Euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) och estimerad glukosförlust i urin baserat på fasteurinprov och vattenmätning efter behandling med 0,4 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. 48

Bilaga 4, Figur 2. Q/Q-plot för samband mellan beräknad glukosförlust i urin vid Euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) och kvot mellan glukos och kreatinin i fasteurinprov efter behandling med 0,4 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. 48

Bilaga 4, Figur 3. Q/Q-plot för samband mellan beräknad glukosförlust i urin vid Euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) och glukoskoncentration i fasteurinprov efter behandling med 0,4 mg/kg SGLT2-hämmaren kanagliflozin alternativt placebo. 49

Förkortningar

Förkortning	Betydelse
ACTH	Adrenocorticotropic hormone/Adrenokortikotropt hormon
CNS	Cresty Neck Score
DMI	Dry matter intake/Intag av torrsubstans grovfoder
EHC	Euglycemic hyperinsulinemic clamp
EMS	Equine metabolic syndrome/Ekvint metabolt syndrom
G-förlust EHC	Beräknad glukosförlust i urin i samband med EHC
G-förlust U&V	Estimerad glukosförlust i urin baserat på fasteurinprov och vattenmätning
GGI	Graded glucose infusion/Intravenöst stegvis ökande glukostoleranstest
G/K-kvot	Kvoten mellan glukos- och kreatininkoncentration vid fasteurinprov
G-konc	Glukoskoncentration i urin vid fasteurinprov
ID	Insulin dysregulation/Insulindysreglering
IR	Insulin resistance/Insulinresistens
IS	Insulin sensitivity /Insulinsensitivitet
MTT	Meal tolerance test/Foderbelastningstest
NSC	Non-structural carbohydrates/Icke-strukturella kolhydrater
OST	Oral sugar test/Oralt sockerstest
PPID	Pituitary Pars Intermedia Dysfunction
PSSM	Polysaccharide storage myopathy
SGLT2	Sodium-glucose transport protein 2/Natrium-glukos-kotransportör 2
T2D	Diabetes mellitus typ 2

1. Inledning

Insulindysreglering (ID) är ett utbrett problem inom hästpopulationen och utgör den vanligaste orsaken till att hästar utvecklar fång (Karikoski et al. 2011). Forskning har visat att humana diabetesläkemedeltillhörande gruppen natrium-glukos-kotransportörhämmare 2 (SGLT2)-hämmare kan användas för att effektivt sänka insulinkoncentrationen hos hästar med ID (Sundra et al. 2022; 2024; Kellon & Gustafson 2023; Lindåse et al. 2023; Michanek et al. 2023), vilket i sin tur minskar risken för fång.

Den insulinsänkande effekten uppstår till följd av att SGLT2-hämmare inducerar glukosuri (Salvatore et al. 2022), vilket leder till lägre glukoskoncentrationer både postprandiellt och under fasta. I samband med behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin har en större reduktion av insulinresponsen i jämförelse med glukosresponsen konstaterats (Lindåse et al. 2023). En minskning av ß-cellernas känslighet för glukos, dvs insulinsekretionen vid en given blodkoncentration, har diskuterats som en bidragande orsak till sänkta insulinnivåer hos ID hästar behandlade med SGLT2-hämmare (Lindåse et al. 2023). Det skulle kunna indikera att den insulinsänkande effekten är en kombination av glukosuri och minskad ß-cellsrespons.

I en nyligen genomförd fältstudie på 70 hästar med ID som behandlats med SGLT2-hämmaren kanagliflozin uteblev behandlingssvaret, i form av sänkta postprandiella insulinnivåer, hos 13 % av hästarna (Hällbom et al. 2026). Ur ett kliniskt perspektiv är det därför viktigt att kunna utvärdera behandlingseffekten både genom uppskattning av förändring i ß-cellsrespons och genom uppskattning av glukosförlust via urinen. Detta för att kunna utvärdera om uteblivet behandlingssvar beror på otillräcklig glukosuri, sämre effekt på ß-cellsrespons eller övrig orsak. Mätning av ß-cellsrespons och glukosförlust är dock tekniskt krävande, kostsamt och inte praktiskt genomförbart inom klinisk djursjukvård. Tillgång till enklare kliniska markörer för utvärdering av ß-cellsrespons och graden av glukosförlust via urin skulle därmed underlätta utvärderingen av behandlingseffekten vid användning av SGLT2-hämmare.

Syftet med studentarbetet var att identifiera markörer som kan användas för att utvärdera behandlingssvar hos ID hästar under behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin.

Frågeställningar:

- Kan enkla markörer baserade på enstaka blodprover tagna under oral glukosbelastning användas för att estimera ß-cellsrespons hos hästar med ID behandlade med SGLT2-hämmaren kanagliflozin?

- Kan enkla markörer baserade på enstaka fasteurinprover användas för att uppskatta glukosförlust i urinen hos hästar med ID behandlade med SGLT2-hämmaren kanagliflozin?

2. Litteraturstudie

2.1 Insulinreglering

Hos häst används begreppet insulindysreglering (ID) för att beskriva avvikelser i insulinmetabolismen, vilket inkluderar hyperinsulinemi i fasta och postprandiellt samt insulinresistens (IR) (Frank & Tadros 2014). IR definieras som nedsatt insulinsensitivitet (IS), vilket innebär att vävnaden inte svarar normalt på insulin (Frank & Tadros 2014). Det ger ett minskat upptag av glukos till vävnaden, ökad glukosproduktion i levern via glukoneogenes och ökad lipolys. För att kompensera för IR ökar ß-cellerna sin produktion av insulin, vilket leder till en patologisk hyperinsulinemi (Kaczmarek et al. 2016). Detta fenomen benämns kompenserad IR (Carter et al. 2009).

Totalt elimineras 60 % av insulinet, som kommer till levern via portavenen från bukspottskörteln, i levern (Tóth et al. 2010). En reduktion i eliminering har visats i samband med ökad sekretion av insulin från ß-cellerna. Det indikerar således att hyperinsulinemin hos hästar med IR kan bero på en kombination av ökad produktion och minskad elimination i levern.

2.2 Ekvint metabolt syndrom

Ekvint metabolt syndrom (EMS) definieras som en samling riskfaktorer som ger ökad risk för endokrinologisk fång (Durham et al. 2019). Begreppet EMS introducerades år 2002 av Johnson (2002) och kommer från syndromets likheter med det humana metabola syndromet vilket innefattar riskfaktorer för utvecklande av diabetes mellitus typ 2 (T2D) och kranskärlssjukdomar (Fulop et al. 2006). Insulindysreglering har en central roll i EMS (Frank & Tadros 2014) och utvecklande av sjukdomskomplexet anses bero på en komplex kombination av genetik och miljö (Durham et al. 2019). Även Bamford et al. (2014) drog slutsatsen att genetiska predispositioner för EMS förekommer. Lättfödda raser, som på ett mer effektivt sätt kan utnyttja föda, är överrepresenterade bland hästar diagnostiserade med EMS (Lewis et al. 2017).

Övervikt har kopplats till IR i ett flertal studier (Hoffman et al. 2003; Frank et al. 2006) medan andra inte identifierat detta samband (Ungru et al. 2012; Lindåse et al. 2016b). Hoffman et al. (2003) påvisade i en studie 80 % lägre IS hos överviktiga hästar jämfört med normalviktiga. Ungru et al. (2012) kunde å andra sidan enbart detektera IR hos 50 % av överviktiga hästar som undersöktes i studie, vilket tyder på att övervikt inte automatiskt leder till ID. Forskning har även visat ett positiv samband mellan fettnacke (cresty neck score, CNS) av grad tre eller högre på en

femgradig skala och ID, oavsett förekomst av generell fetma (Fitzgerald et al. 2019).

2.2.1 Fång

Vid fång uppstår en separation mellan lamellagret och hovbenet (Jones et al. 2007). Tillståndet är extremt smärtsamt för hästen och behandlas vanligen med NSAIDs, men i allvarliga fall kan avlivning krävas. Luthersson et al. (2017) kunde i en studie konstatera att cirka 30 % av hästarna med fång avlivades inom ett år från att de fått diagnosen och att de flesta av dessa skedde inom tre månader.

Fång till följd av ID benämns endokrinologisk fång och det utgör den vanligaste orsaken till fång (Karikoski et al. 2011). Experimentellt inducerad hyperinsulinemi har visat sig orsaka fång hos friska hästar (Asplin et al. 2007; De Laat et al. 2010). I en studie där hästar med ID fodrades med stärkelserikt foder visade sig fång-frekvensen öka med stigande postprandiella insulinkoncentrationer (Meier et al. 2018). Den patofysiologiska orsaken till fång orsakat av hyperinsulinemi är däremot inte fullständigt klarlagd (Durham et al. 2019).

2.2.2 Diagnostik

För diagnosticering av ID kan både basala (exempelvis analys av fasteinsulin) och dynamiska tester (exempelvis oralt sockertest) användas (Durham et al. 2019).

Fasteinsulin

ID kan fastställas genom analys av insulinkoncentrationerna efter fasta (Olley et al. 2019). Testet går ut på att insulinkoncentrationen i blodet analyseras efter en standardiserad fastetid (Lindåse et al. 2021). Testet visade låg sensitivitet vid de tidigare gränsvärdena på 20 µIU/ml (Olley et al. 2019). Sensitiviteten kan dock förbättras markant utan att påverka specificiteten markan genom att sänka gränsvärdet för ID till 5,2 µIU/ml.

Basalinsulin

Att analysera basala nivåer av insulinkoncentration kan användas för att diagnostisera ID (Durham et al. 2019). Vid provtagning av basalt insulin standardiseras dock inte provtagningstidpunkt i förhållande till utfodring vilket gör sensitiviteten låg samt gör att resultatet blir svårt att jämföra både mellan individer och mellan olika provtagningstillfällen för samma individ. Sammantaget medför detta att metoden ej rekommenderas för diagnosticering av ID.

Oralt sockertest

Vid oralt sockertest (OST) ges en oral giva glukossirap via en spruta (Lindåse et al. 2016a). Därefter tas blodprov där koncentrationerna av insulin och glukos analyseras.

I en studie uppmättes sex-sju gånger högre peak-insulinkoncentrationen under ett OST för hästar med ID jämfört med friska hästar (Lindåse et al. 2016a). Hästarna med ID nådde peak-insulinkoncentrationer senare under OST jämfört med friska hästar, 92 ± 27 min (hästar med ID) jämfört med 69 ± 25 min (friska hästar). Insulinkoncentrationerna hos hästarna med ID och de friska hästarna var dock väl separerade under hela försöket, vilket indikerar att tidsramen för provtagning efter glukosgivan är flexibel. Det räcker således med ett blodprov där koncentrationen insulin analyseras för att kunna diagnostisera ID. Författarna poängterar dock att hästar som är i tidiga stadier av ID, och därmed har en mild till måttlig grad av IR, kan ha kortare och mindre uttalad insulinrespons. Dessa kan därför få normala resultat om blodproven tas för sent.

I andra länder är metoden för OST något annorlunda då Karo® light corn syrup används istället för glukossirap (Schuver et al. 2014), vilket behövs tas i beaktning vid jämförelse av resultat.

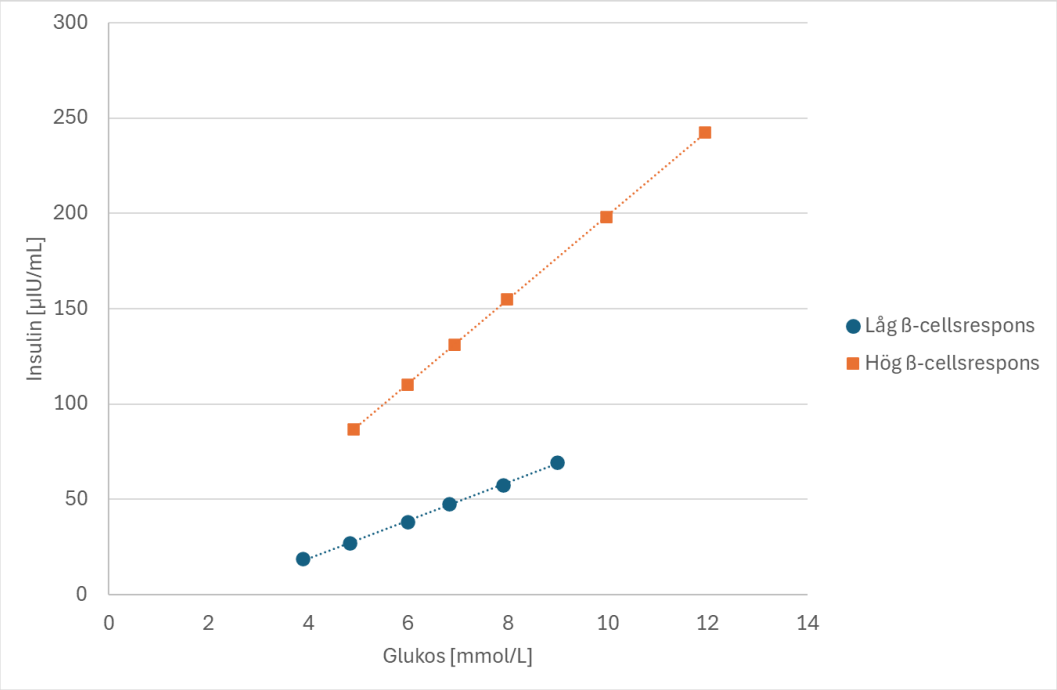
Foderbelastningstest

Ett foderbelastningstest (meal tolerance test, MTT) utvärderar hästens insulinsvar efter foderintag. Vid testet utfodras hästen med en standardiserad mängd vallfoder och blodprov tas en fastställd tid efter utfodring (Lindåse et al. 2018). Fördelen med att utvärdera insulinsvaret efter utfodring med hästens eget foder, snarare än efter glukos (OST), är att det på ett mer effektivt speglar insulinresponsen under fysiologiska förhållanden (Lindåse 2017). Resultaten från testet visar därmed de postprandiella insulinkoncentrationer hästen utsätts för i vardagen. Ett utfodringstest används primärt för att skatta risken för fång under aktuell utfodring.

Graded glucose infusion

Graded glucose infusion (GGI) kan användas för att kvantifiera ß-cellernas glukosberoende insulinsekretion (Wang et al. 2013). Vid testet ges en intravenös infusion av glukos med en konstant hastighet som ökas var 40:e minut. Enligt ett protokoll anpassat för hästar används infusionshastigheterna 0,4, 0,8, 1,2, 1,6, 2,4, and 3,2 mg/kg/min (Michanek et al. 2025). Blodprover tas kontinuerligt och plasmakoncentrationerna för glukos och insulin analyseras. Enkel linjär regressionsanalys av kvoten mellan respektive insulin- och glukoskoncentration i plasma vid fasta samt i slutet av varje infusionssteg under GGI:n ger ett linjärt samband som kan användas som index för ß-cellsrespons ($\Delta I/\Delta G$) (Michanek et al. 2025). Hos en individ med hög ß-cellsrespons (dvs hög plasmakoncentration av

insulin vid en given plasmaglukoskoncentration) får kurvan en brantare lutning jämfört med hos en individ med lägre ß-cellsrespons (Shankar et al. 2016), för exempel se Figur 1. Människor med T2D i senare stadier har reducerad ß-cellsrespons till följd av glukotoxiska effekter på ß-cellerna sekundärt till långvarig hyperglykemi (Dludla et al. 2023). Hos hästar med ID ses istället en ökad insulin till glukoskvot vilket kan tyda på en ökad ß-cellsrespons (Lindåse et al. 2017). ß-cellsrespons vid intravenöst stimuli är dock bristfälligt undersökt hos hästar. Testet används framförallt inom forskning och dess komplexitet medför att det är mindre tillämpbart under kliniska förhållanden.



Figur 1. Fiktiva värden av glukos- och insulinkoncentrationer i samband med graded glucose infusion (GGI) för att illustrera skillnader i ß-cellsrespons. De fyrkantiga orangea punkterna representerar en individ med hög ß-cellsrespons vid GGI och de runda blå punkterna representerar en individ med låg ß-cellsrespons vid GGI.

Euglycemic hyperinsulinemic clamp

Euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) anses vara gold standard för kvantifiering av IS (Ayala et al. 2011). Vid testet induceras hyperinsulinemi genom en intravenös infusion med insulin administrerad i en konstant infusionshastighet (Lindåse et al. 2016b). Under testet är målet att upprätthålla euglykemi, dvs normala blodglukosnivåer, vilket för häst innebär plasmaglukos på 5 mmol/l. En glukosinfusion med en individanpassad infusionshastighet ges därför samtidigt som insulininfusionen. Blodprov för glukos tas var 5:e minut och glukosinfusionens hastighet anpassas för att upprätthålla euglykemi. Ett jämviktsläge uppnås där både glukoskoncentrationen i blodet och glukosinfusionen är konstanta. Infusionshastigheten motsvarar då vävnadernas totala glukosupptag vilket representerar

individens IS (DeFronzo et al. 1979). En individ med hög IS kräver således en högre glukosinfusion än en individ med lägre IS. Likt GGI används testet framförallt i forskningssammanhang.

2.2.3 Behandling

För hästar diagnostiserade med ID bör första åtgärden vara att se över utfodrings- och träningsupplägget med målet att reducera postprandiell insulinrespons, förbättra IS och motverka övervikt (Durham et al. 2019). I allvarliga fall räcker inte dessa åtgärder utan medicinsk behandling krävs (Lindåse et al. 2023).

Utfodring

En vanlig rekommendation är att icke-strukturella kolhydrater (NSC), vilket inkluderar stärkelse och socker, ej bör överstiga 10 % av fodrets torrsubstansvikt vid utfodring av hästar med ID (Durham et al. 2019). Denna rekommendation baseras på en studie där den postprandiella insulinresponsen analyserades hos fem friska hästar och sju hästar med polysaccharide storage myopathy (PSSM) (Borgia et al. 2010). Det finns skillnader i sjukdomsbild mellan sjukdomarna varför rekommendationen inte är direkt applicerbar för hästar med ID. Studiepopulationen är dessutom begränsad (n=12 hästar) vilken innebär att rekommendationen på 10 % NSC inte är så väl underbyggd. Det är svårt att rekommendera en specifik maximal koncentration av NSC för hästar med ID (Lindåse et al. 2018). Detta då den postprandiella insulinresponsen är beroende av en kombination av faktorer såsom koncentrationen NSC, mängden foder, konsumtionstiden, inkretinrespons och framförallt graden av uppreglerad β-cellsrespons.

Utfodring med >0,1 g NSC/kg kroppsvikt har visats medföra en riskfylld postprandiell insulinrespons för hästar med ID (Macon et al. 2023). Vid utfodring med mindre än 0,1 g/kg sågs ingen skillnad i insulinrespons mellan friska hästar och hästar med ID, medan vid 0,1 g/kg och över sågs en signifikant högre postprandiell insulinrespons hos hästarna med ID. I praktiken är det dock svårt att fodra <0,1 g NSC/kg kroppsvikt om man samtidigt ska följa rekommenderat grovfoderintag på minimum 1,5 % av kroppsvikten/dygn (Ermers et al. 2023) även om NSC är <10 % av torrsubstanshalten.

Den totala mängden konsumerat socker har konstaterats ha en större påverkan på det postprandiella insulinresponsen än sockerhalten i fodret (Kerley et al. 2025), varför många utfordringstillfällen per dygn sannolikt är fördelaktigt för hästar med ID.

Natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)-hämmare

Natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2) är ett protein som återabsorberar glukos från primärurinen (Blaschek 2017). Dessa transportprotein är lokaliserade i proximala njurtubuli och utgör cirka 90 % av njurens kapacitet för återupptag av glukos från primärurinen (Vallon 2015). SGLT2-hämmare verkar genom att inhibera SGLT2 proteinerna, vilket hämmar återupptag av glukos (Salvatore et al. 2022). Utöver att blockera återupptaget av glukos blockeras även upptag av natrium via SGLT2-hämmare (Masuda et al. 2020). Utsöndringen av glukos och natrium i urinen leder i sin tur till osmotisk diures.

SGLT2-hämmare är en grupp av humana diabetesläkemedel (Salvatore et al. 2022). Kanagliflozin var den första godkända SGLT2-hämmaren på marknaden (Padda et al. 2025). Exempel på andra SGLT2-hämmare godkända för humant bruk är dapagliflozin, empagliflozin och ertugliflozin. I dagsläget finns ingen SGLT2-hämmare registrerad för användning för djurslaget häst (Michanek et al. 2025).

Meier et al. (2019) visade i en studie att 16 veckors behandling av ID ponnyer med en SGLT2-hämmare resulterade i att samtliga behandlade ponnyer fick postprandiella insulinnivåer under det som visat ge ökad risk för fång (195 mlU/L). När behandlingen avslutades steg insulinkoncentrationerna till liknande värden som före behandlingen. Författarnas slutsats var därför att SGLT2-hämmaren minskade risken för hästarna att utveckla fång vid behandling men att läkemedlet inte gav kvarstående effekter. Flertalet andra studier har också kunnat bekräfta att SGLT2-hämmare sänker insulinkoncentrationerna i blodet hos hästar med ID (Sundra et al. 2022; 2024; Kellon & Gustafson 2023; Lindåse et al. 2023; Michanek et al. 2023). Hos människor har biotillgängligheten för kanagliflozin fastställts till 65 % (Devineni et al. 2015) medan studier om läkemedlets biotillgänglighet hos häst saknas. Baserat på resultat från flertalet studier tycks läkemedlet dock ha en god oral biotillgänglighet då en sänkta insulinkoncentrationer uppnås vid behandling med relativt låga doser (0,05 mg/kg SGLT2-hämmaren ertugliflozin) av SGLT2-hämmaretex. (Sundra et al. 2022; 2024; Kellon & Gustafson 2023). Som jämförelse rekommenderas för människor en daglig dos på 5mg/person av ertugliflozin vilket kan ökas till 15 mg/person (Marrs & Anderson 2020). Det innebär att för en 70 kg människa motsvarar det en daglig dos på 0,07–0,2 mg/kg.

Analys av uringlukos vid behandling med SGLT2-hämmare

Kim et al. (2017b) utvärderade hur väl resultatet från ett stickprov av urin, där kvoten mellan glukos och kreatinin i urinen beräknats, korrelerade med resultaten från referenstestet där den totala mängden utsöndrad glukos i urinen över en åttatimmars period analyserats. Studiens slutsats var att stickproverna gav representativa resultat för människor med T2D under behandling med SGLT2-hämmare. Graden av glukosutsöndring i urinen har dock inte visats vara proportionell till

minskningen av blodglukoskoncentrationen vid behandling av T2D (Kim et al. 2017a). Glukosutsöndring i urinen bör därför inte användas för estimering av reduktionen av glukoskoncentrationen i blodet hos människor med T2D. Vid T2D ses glukosuri, som ett resultat av högre glukoskoncentrationer i blodet, då njurarna inte har kapacitet att återabsorbera all glukos från primärurinen (Ghezzi et al. 2018; Liman & Jialal 2025). För hästar med ID, med kompenserad IR, ses normala glukoskoncentrationer i blodet och därmed ingen glukosuri (Kaczmarek et al. 2016). I dagsläget saknas studier som utvärderat behandlingssvar genom analys av glukoskoncentration i urinen hos hästar under behandling med SGLT2-hämmare.

Halveringstid av SGLT2-hämmare

Läkemedlets halveringstid hos människor är fastställd till 10,6-13,1 timmar, varför daglig behandling rekommenderas (Rosenthal et al. 2015). Halveringstiden för häst är fastställd till 28,5 timmar (Michanek et al. 2025). Michanek et al. (2025) drog slutsatserna att den förlängda halveringstiden för häst kan erbjuda fördelar vad gäller dosintervall, mer stabila terapeutiska nivåer samt kostnadsfördelar. Å andra sidan framhäver författarna att den förlängda halveringstiden kan öka riskerna för ackumulering av läkemedlet samt eventuellt toxicitet.

Biverkningar vid behandling med SGLT2-hämmare

Hästar behandlade med SGLT2-hämmare får ökade koncentrationer av triglycerider i blodet (Sundra et al. 2022; Kellon & Gustafson 2023; Lindåse et al. 2023). Däremot tycks hypertriglyceridemi i samband med behandling av SGLT2-hämmare vara kortvarigt utan uppenbar klinisk påverkan och koncentrationerna av triglyceriderna tycks sjunka spontant över tid trots fortsatt behandling (Sundra et al. 2022). Kunskapen om effekterna på triglyceridnivåerna vid långtidsbehandling är dock begränsade. Till författarens kännedom finns endast ett beskrivet fall av hyperlipemi med kliniska symtom efter behandling med SGLT2-hämmare publicerat (Kellon & Gustafson 2023). I övrigt finns få andra bieffekter beskrivna för hästar under behandling med SGLT2-hämmare. I en studie beskrevs polyuri och polydipsi som bieffekt vid behandling med SGLT2-hämmare, men ingen av de behandlade hästarna uppvisade tecken på dehydrering eller hypovolemi (Sundra et al. 2022). Dessa bieffekter kunde däremot inte ses i en annan studie (Meier et al. 2019).

I en studie med två medverkande hästar användes sex gånger högre doser av kanagliflozin (1,8 och 3,6 mg/kg) än vad som är rekommenderat för kliniska fall (0,3–0,6 mg/kg) utan tecken på bieffekter (Michanek et al. 2023). Toxicitetsstudier med väldigt höga doser (enkeldoser av dapagliflozin på 375-1000 mg/kg och upprepade doser av dapagliflozin på 50-180 mg/kg/dygn) till gnagare och hundar har utförts utan tecken på toxicitet (Tirmenstein et al. 2013).

Behandling med SGLT2-hämmare är ännu en relativt ny behandlingsmetod för hästar med ID, ett begränsat antal hästar har blivit behandlade och långtidsstudier saknas. Det går därför inte att dra några slutgiltiga slutsatser kring läkemedlets säkert i dagsläget, även om resultat från tillgängliga studier ej visat på allvarliga bieffekter.

3. Material och metod

I detta studentarbete användes data från två pågående studier där behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin utvärderas för hästar med ID. Datainsamling och analyser av prover var redan utförda och detta studentarbete utgjordes därför av dataanalyser och litteraturstudier.

3.1 Studie 1: ß-cellsrespons

3.1.1 Studieupplägg

För att utvärdera markörer som kan uppskatta ß-cellsrespons jämfördes resultat från GGI med resultat från OST och MTT. Hästarna som ingick i studien behandlades under tre veckor med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin, alternativt placebo. Samtliga tester utfördes vid två tillfällen för respektive häst; ett tillfälle före behandlingsstart och ett tillfälle efter tre veckors behandling.

3.1.2 Hästar

Totalt deltog 41 hästar med ID varav 14 hästar behandlades med 1,2 mg/kg kanagliflozin, 14 hästar behandlades med 0,6 mg/kg kanagliflozin och 13 hästar fungerade som placebogrupp. Samtliga hästar som deltog i studien var privatägda och diagnostiserade med ID i fält genom OST eller fasteinsulinprov. Både ston och valacker från Sverige och Norge ingick i studien. Ingen av de deltagande hästarna var diagnosticerad med någon annan pågående sjukdom utöver ID. Information om hästarnas ålder, kön, hull samt tidigare fånghistoria presenteras i Bilaga 5, Tabell i Bilaga 5.

Innan medverkan fick djurägarna skriva under ett djurägarmedgivande, där de godkände att resultaten från studien får användas i forskningssyfte. Studien är godkänd av Uppsala djuretiska nämnd (diarienummer: 5.2.18-13 750/2019).

3.1.3 Diagnostiska test

Samtliga diagnostiska tester genomfördes efter en åtta timmars fasta under natten. Hästarna undersöktes med en GGI där de fick en kontinuerlig infusion av glukos som ökades succesivt var fyrtionde minut. GGI:n pågick i totalt fyra timmar. I samband med GGI togs upprepade blodprover, där glukos- och insulinkoncentrationerna analyserades (se Bilaga 1 för en detaljerad beskrivning av proceduren). En konstant mellan insulin och glukos fastställdes genom att beräkna lutningskoefficienten i en graf där x-värdena utgjordes av koncentrationerna för glukosinfusionen och y-värdena utgjordes av insulinkoncentrationerna. Denna konstant

användes som ett index för ß-cellsrespons hos aktuell individ och benämns i detta arbete ß-cellsrespons.

Vid OST gavs hästarna en oral giva av 0,5 ml Dan sukker glukossirap/kg kroppsvikt och vid MTT gavs giva med 0,4 kg torrsubstans av eget vallfoder/100 kg kroppsvikt. Vid upprepade tillfällen togs därefter blodprov för analys av glukos- och insulinkoncentrationerna (se Bilaga 2 och Bilaga 3 för detaljerade procedurbeskrivningar). I detta studentarbete användes endast resultaten från 90 respektive 150 min efter de orala givorna för respektive test. En kvot mellan insulin- och glukoskoncentrationen beräknades för respektive test för respektive provtagningstidpunkt (90 min respektive 150 min) före och efter tre veckors behandling med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin, alternativt placebo.

3.1.4 Statistik

JMP Student Edition 18 användes för att analysera statistiska samband via enkel linjär regression.

Linjär regressionsanalys användes för att utvärdera om kvoten mellan insulin- och glukoskoncentrationerna vid OST respektive MTT kunde användas som markörer för ß-cellsrespons. Vid analys av kanagliflozins påverkan på korrelationen mellan OST eller MTT och ß-cellsrespons vid GGI exkluderades placebogruppen från analyserna. Samtliga analyserade samband för utvärdering av markör för ß-cellsresponsen presenteras i Tabell 1.

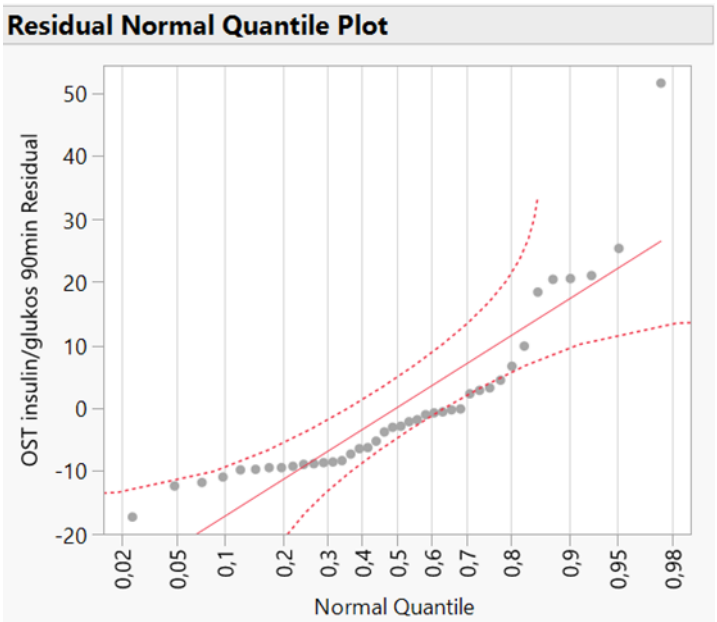
Residualernas normalfördelning kontrollerades via Q/Q-plot. En residual representerar skillnaden mellan det observerade värdet för varje data och den linjära regressionslinjen. En Q/Q-plot är ett grafiskt verktyg som används för att utvärdera om data är normalfördelat. Diagrammen baseras på två uppsättningar kvantiler. Q/Q-plot-diagrammen jämför residualernas kvantiler med kvantiler baserade på teoretisk normalfördelning. Analysen bygger på en visuell bedömning, vilket innebär att tolkningen är något subjektiv. Vid undersökning Q/Q-plottarna för samtliga samband förelåg ingen normalfördelning, varför samtliga värden logtransformerades till naturliga logaritmer (ln). Efter logaritmisk transformation blev sambanden normalfördelade. Exempel på Q/Q-plot före och efter transformation visas i Figur 2 och Figur 3.

Förklaringsgrad (r^2) och p-värden analyserades för samtliga samband. R^2 är ett statistiskt mått på hur väl regressionsmodellen förklarar observerade data. Ett r^2-värde på 0 innebär att modellen saknar prediktiv förmåga, medan ett värde på 1 innebär perfekt förutsägelse. Gränsvärde för statistisk signifikans sattes vid ett p-värde $<0,05$.

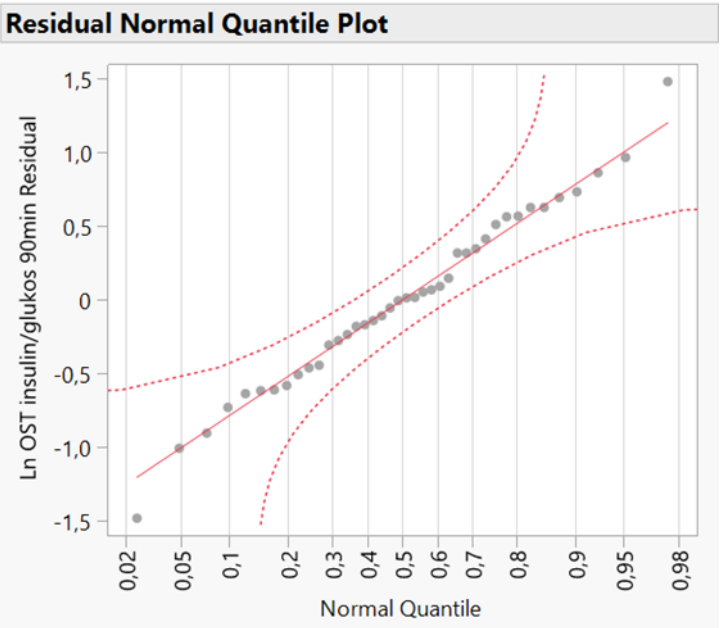
Inga statistiska jämförelser gjordes mellan r^2 före och efter behandling med kanagliflozin, utan värdena är endast numeriskt jämförda. Statistisk signifikans mellan resultaten kan därför inte utvärderas.

Tabell 1. De statistiska samband som undersöktes med enkel linjär regression för utvärdering av ß-cellsrespons. Betacellsrespons baseras på resultat från graded glucose infusion (GGI) X agerade oberoende variabel och Y agerade beroende variabel. Y-värdena baseras på kvoten av insulin och glukos vid respektive provtagningstillfälle. De diagnostiska testerna oralt sockertest (OST), meal tolerance test (MTT) och GGI utfördes före och efter tre veckors behandling med 0,6 mg/kg respektive 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo.

	X	Y
Innan behandling	Betacellsrepons	Insulin/glukos OST 90 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos OST 150 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos MTT 90 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos MTT 150 min
Efter behandling	Betacellsrepons	Insulin/glukos OST 90 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos OST 150 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos MTT 90 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos MTT 150 min
Efter behandling (utan placebogrupp)	Betacellsrepons	Insulin/glukos OST 90 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos OST 150 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos MTT 90 min
	Betacellsrepons	Insulin/glukos MTT 150 min



Figur 2. Q/Q-plot för samband mellan ß-cellsrespons och OST 90min efter behandling med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo.



Figur 3. Q/Q-plot för samband mellan Ln ß-cellsrespons mot Ln OST 90min efter behandling med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo.

3.2 Studie 2: Glukosförlust i urin

3.2.1 Studieupplägg

För att utvärdera markörer som kan uppskatta glukosförlusten i urin jämfördes resultat från beräknad glukosförlust vid EHC med markörer baserade på fasteurinprov och vattenmätning. Hästarna som ingick i studien behandlades med 0,4 mg/kg kanagliflozin, alternativt placebo. Samtliga tester utfördes före och efter tre veckors behandling, men i detta studentarbete användes endast data från undersökningarna efter behandling.

3.2.2 Hästar

Totalt deltog 20 hästar med ID varav 10 hästar behandlades med kanagliflozin 0,4 mg/kg och 10 hästar fungerade som placebogrupp. Samtliga hästar var privatägda och diagnostiserade med ID i fält genom ett OST. Endast hästar från Sverige ingick i studien. Av praktiska skäl inkluderades endast ston. Ingen av de deltagande hästarna var diagnosticerad med någon annan pågående sjukdom utöver ID. Information om hästarnas ålder, kön, hull samt tidigare fånghistoria presenteras i Bilaga 5, Tabell i Bilaga 5.

Innan medverkan fick djurägarna skriva under ett djurägarmedgivande, där de godkände att resultaten från studien får användas i forskningssyfte. Studien är godkänd av Uppsala djuretiska nämnd (diarienummer: 5.2.18-10 682/2022).

3.2.3 Diagnostiska test

Samtliga diagnostiska tester genomfördes efter en åtta timmars fasta under natten. Hästarna undersöktes med en EHC. Innan undersökning påbörjades lades en urinkateter som fick ligga kvar under hela undersökningen. Ett urinprov (fasteurinprov) togs innan EHC:n startade och urinblåsan tömdes. Därefter kopplades urinkatetern till en uppsamlingspåse.

Vid EHC:n som varade i tre timmar fick hästarna en kontinuerlig intravenös infusion av insulin och glukos. Insulininfusionen var konstant medan glukosinfusionen var dynamisk för att upprätthålla euglykemi (5 mmol/L). Blodprov togs var femte minut under hela testet och analyserades direkt för glukos med en glukometer. Glukosvärdena användes för att styra glukosinfusionsens hastighet.

Under EHC tömdes uppsamlingspåsen regelbundet på urin och efteråt mättes den totala urinvolymen under EHC och glukoskoncentrationen analyserades. Baserat på dessa värden beräknades den genomsnittliga glukosförlusten för respektive häst, vilket benämndes G-förlust EHC, enligt nedanstående formel.

$$\frac{Urinvolym\ under\ EHC\ (L) \times Glukoskoncentration\ i\ urin\ under\ EHC\ (mmol/L)}{Kroppsvikt\ (kg) \times 180\ (\text{min})}\ (\text{mmol/kg/min})$$

G-förlust EHC användes därefter för att estimera glukosförlusten för hästarna över dygnet. Det förutsätter att hästarnas urinproduktion och glukoskoncentration i urinen är konstant över dygnet. Utsöndring av glukos i mg/kg/dygn beräknades enligt följande:

$$\frac{Glukoskoncentration\ under\ EHC\ (L) \times \frac{Urinvolym\ (ml)}{1000} \times 8 \times 180{,}156}{Kroppvikt\ (kg)}\ (\text{mg/kg/dygn})$$

Samtliga hästar genomgick även en vattenmätning där den totala vattenkonsumtionen under ett dygn fastställdes. Baserat på vattenmätningen och fasteurinprov som togs innan påbörjad EHC beräknades tre potentiella markörer för glukosförlust i urin. Dessa definierades enligt följande; glukoskoncentrationen i urinen vid fasteurinprov vilket benämndes G-konc, kvoten mellan glukos- och kreatininkoncentration vid fasteurinprov vilket benämndes G/K-kvot och estimerad glukosförlust i urin baserat på fasteurinprov och vattenmätning vilket benämndes G-förlust U&V. G-förlust U&V beräknades enligt följande:

$$\frac{Vattenkonsumtion\ per\ dygn\ (L) \times Glukoskoncentration\ i\ fasteurinprov\ (mmol/L)}{Kroppsvikt\ (kg) \times 1440\ (\text{min})}$$

3.2.4 Statistik

JMP Student Edition 18 användes för att analysera statistiska samband via enkel linjär regression. För att utvärdera om glukosförlust i urin kan uppskattas via markörer jämfördes G-konc, G/K-kvot och G-förlust U&V med G-förlust EHC. Samtliga analyserade samband för utvärdering av markör för glukosförlust i urin presenteras i Tabell 2.

R^2 och p-värden analyserades för samtliga samband. Gränsvärde för statistisk signifikans sattes vid ett p-värde under 0,05.

Tabell 2. De tre statistiska samband som undersöktes med enkel linjär regression för utvärdering av glukosförlust. X-värdena agerade oberoende variabel och Y-värdena agerade beroende variabel. G-förlust EHC utgörs av den fastställda glukosförlusten varje häst hade i samband med EHC. G-konc utgörs av glukoskoncentrationen vid fasteurinprov. G/K-kvot utgörs av kvoten mellan glukos- och kreatininkoncentrationen vid fasteurinprov. G-förlust U&V utgörs av den beräknade glukosförlusten i urin baserat på fasteurinprov och vattenmätning. De diagnostiska testen utfördes efter tre veckors behandling med 0,4 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo.

	X	Y
Efter behandling	G-förlust EHC	G-konc
	G-förlust EHC	G/K-kvot
	G-förlust EHC	G-förlust U&V

3.3 Artificiell intelligens

Artificiell intelligens (Open AI 2025) användes för språkgranskning.

4. Resultat

4.1 Studie 1: ß-cellsrespons

I denna studie ingick totalt 41 hästar av 15 olika raser (shetlandsponny n=8, connemara n=1, korsningsponny n=4, gotlandsruss n=5, islandshäst n=12, svenskt halvblod n=1, nordlandhäst n=1, welsh ponny n=1, holländskt halvblod n=1, welsh cob n=1, kallblodig travare n=1, lusitano n=1, welsh mountain n=1, tinker n=1 och dartmoor n=1). Hästarnas ålder varierade mellan 4 och 21 år med en medelålder på drygt 14 år. 34 av 41 hästar hade historik av fång. Se Bilaga 5, Tabell i Bilaga 5 för mer information om de deltagande hästarna.

Värden för r^2 och p-värden för de undersökta linjära sambanden avseende ß-cellsrespons redovisas i Tabell 3. Insulin/glukos-kvoterna vid OST hade högre korrelation med den beräknade ß-cellsrespons från GGI:n jämfört med insulin/glukoskvoterna vid MTT (se Tabell 3). En generell försämring i korrelation mellan sambanden sågs efter behandling med kanagliflozin och efter exkludering av placebogruppen försämrades korrelationen ytterligare. Samtliga samband utom två (Ln betacellsrespons mot Ln MTT 90 min och Ln betacellsrespons mot Ln MTT 150 min) uppnådde statistisk signifikans (p-värde <0,05), se Tabell 3. Ingen markör för ß-cellsresponsen bedömdes ha starkt samband med den beräknade ß-cellsrespons från GGI:n.

Tabell 3. R^2 och P-värden för ß-cellsresponsens undersökta samband omvandlade till naturliga logaritmen före behandling och efter tre veckors behandling med 0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo. X-värden representeras av betacellsresponsen beräknad från graded glucose infusion (GGI). Y-värden representeras av insulin/glukos-kvoterna beräknade för 90 respektive 150 minuter efter oral giva i samband med oralt sockertest (OST) respektive meal tolerance test (MTT).

	Samband		**r^2**	**P-värde**
	X-värde	Y-värde		
Innan behandling	Ln Betacellsrespons	Ln OST 90min	0,391	<0,0001
	Ln Betacellsrespons	Ln OST 150min	0,415	<0,0001
	Ln Betacellsrespons	Ln MTT 90min	0,327	0,0001
	Ln Betacellsrespons	Ln MTT 150min	0,276	0,0005
Efter behandling	Ln Betacellsrespons	Ln OST 90min	0,273	0,0005
	Ln Betacellsrespons	Ln OST 150min	0,241	0,0013
	Ln Betacellsrespons	Ln MTT 90min	0,175	0,0072
	Ln Betacellsrespons	Ln MTT 150min	0,17	0,0081
Efter behandling utan placebogruppen	Ln Betacellsrespons	Ln OST 90min	0,201	0,0168
	Ln Betacellsrespons	Ln OST 150min	0,18	0,0244
	Ln Betacellsrespons	Ln MTT 90min	0,085	0,1332
	Ln Betacellsrespons	Ln MTT 150min	0,1	0,1005

4.2 Studie 2: Glukosförlust i urin

I denna studie ingick totalt 20 hästar av 8 olika raser (gotlandsruss n=1, islandshäst n=7, welsh mountain n=1, shetlandsponny n=7, welsh ponny n=1, PRE n=1, haflinger n=1 och lusitano n=1). Hästarnas ålder varierade mellan 4 och 19 år med en medelålder på knappt 12 år. 13 av 20 hästar hade historik av fång. Se Bilaga 5, Tabell i Bilaga 5 för mer information om de deltagande hästarna.

R^2 och p-värden för de undersökta sambanden för glukosförlust i urinen presenteras i Tabell 4. Samtliga undersökta markörer hade god korrelation med referenstestet (EHC) och uppvisade statistisk signifikans (p-värde <0,05).

En sammanställning av median för G-förlust EHC, G-konc samt total glukos-utsöndring per dygn för den behandlade respektive placebogruppen presenteras i Tabell 5. Vid numerisk jämförelse av medianvärdena mellan grupperna observeras tydliga skillnader för samtliga redovisade parametrar.

Tabell 4. R^2 och p-värden för glukosförlustens undersökta samband. X-värde representerar den beräknade glukosförlust (G-förlust EHC) EHCn. Y-värde representeras av markörerna för glukosförlust i urinen beräknad från fasteurinprover: G-konc utgörs av glukoskoncentrationen i urinen vid fasteurinprov. G/K-kvot utgörs av kvoten mellan glukos- och kreatininkoncentrationen fasteurinprov. G-förlust U&V utgörs av den beräknade glukosförlusten i urin baserat på fasteurinprov och vattenmätning.

Samband		**r^2**	**P-värde**
X-värde	Y-värde		
G-förlust EHC	G-konc	0,915	<0,0001
G-förlust EHC	G/K-konc	0,874	<0,0001
G-förlust EHC	G-förlust U&V	0,886	<0,0002

Tabell 5. Median för glukosförlust vid EHC, glukoskoncentration vid fasteurinprov samt total utsöndring glukos per kilo kroppsvikt per dygn för hästarna behandlade med 0,4mg/kg SGLT2-hämmare respektive för placebogruppen. G-förlust EHC utgörs av den fastställda glukosförlusten i samband med EHC och G-konc utgörs av glukoskoncentrationen i urinen vid fasteurinprov. Utsöndring glukos per kilo kroppsvikt per dygn baseras på en antagning av den glukosförlust som sågs i samband med EHC är representativ för hela dygnets glukosförlust. Det beräknades genom att multiplicera glukoskoncentrationen vid EHC med Urinvolymen vid EHC, 8 och molmassan för glukos för att sedan dividera med kg kroppsvikt och 1000 för att få enheten g glukos per kilo kroppsvikt och dygn.

Behandling	**Glukosförlust EHC (mmol/kg/min)**	**Glukoskoncentration fasteurinprov (mmol/L)**	**Utsöndring glukos per kilo kroppsvikt per dygn (g glukos/kg kroppsvikt/dygn)**
0,4 mg/kg kanagliflozin	$3{,}28 \cdot 10^{-3}$	331	0,850
Placebo	$1{,}98 \cdot 10^{-6}$	0,459	0,001

5. Diskussion

Syftet med studentarbetet var att identifiera markörer i blod och urin som kunde användas för att utvärdera behandlingssvar hos ID hästar under behandling med SGLT2-hämmaren. Resultaten visade att ß-cellsresponsen inte kunde utvärderas tillförlitligt med de markörer i blod som beräknats från OST och MTT. Sambanden uppvisade låg korrelation före behandling, och dessa sjönk ytterligare efter tre veckors behandling med 1,2 mg/kg respektive 0,6 mg/kg kanagliflozin. Däremot påvisades hög korrelation mellan samtliga beräknade urinmarkörer och referenstestet. Således kan urinmarkörerna användas för att estimera glukosförlust i urin, vilket öppnar upp för möjligheten att på ett enkelt och praktiskt sätt att följa behandlingssvar hos hästar under SGLT2-hämmarbehandling.

5.1 ß-cellsrespons

En sänkt ß-cellsrespons har föreslagits som en bidragande faktor för sänkt insulinrespons hos ID hästar under behandling med SGLT2-hämmare (Lindåse et al. 2023). Resultat från denna studie visade på låg korrelation mellan markörer i blodprover från OST och MTT mot ß-cellsresponsen kalkylerad från GGI före insatt behandling med kanagliflozin eller placebo. Intressant nog försämrades korrelationerna ytterligare efter tre veckors behandling med kanagliflozin. Resultaten tyder på att de markörer som utvärderats inte kan användas för uppskattning av ß-cellsrespons och att användningen verkar vara ännu mindre applicerbar under behandling med SGLT2-hämmare.

De orala testerna (som OST och MTT) anses vara mindre specifika för utvärdering av ß-cellsresponsen än intravenösa tester (Lindåse et al. 2017). Insulinsekretionen vid de orala testerna påverkas av ett flertal fysiologiska faktorer såsom magsäckstömning, graden av glukosupptag i levern och inkretineffekt. Att korrelationen mellan OST eller MTT och ß-cellsresponsen vid GGI är dålig innan behandling med SGLT2-hämmare skulle därför kunna förklaras av att de orala testerna påverkas av ovan nämnda faktorer, vilka inte påverkas vid intravenösa tester så som GGI. Efter behandling med SGLT2-hämmare ses sänkta insulinkoncentrationer i blodet (Sundra et al. 2022; 2024; Kellon & Gustafson 2023; Lindåse et al. 2023; Michanek et al. 2023) och om de orala faktorerna påverkar numeriskt och inte procentuellt skulle dessa därmed få en större påverkan på OST och MTT efter behandling med SGLT2-hämmare. Detta skulle kunna förklara varför en försämring av korrelationerna mellan OST eller MTT och ß-cellsresponsen vid GGI ses efter behandling med kanagliflozin. En annan möjlig förklaring till den försämrade korrelationen är att kvoterna mellan insulin och glukos före behandling uppvisar en större spridning mellan hästarna jämfört med efter behandling.

Eftersom hästarna före behandling uppvisar varierande grader av ID ses en heterogen spridning av insulinkoncentrationerna och därmed även av kvoterna mellan insulin och glukos. Efter behandling blir insulinkoncentrationerna mer homogena mellan hästarna, vilket medför att graferna över sambanden blir mer sammanpressade, likt en hagelsvärm. Detta innebär att slumpmässig variation får större genomslag, vilket återspeglas i de högre p-värdena. Att MTT hade svagare korrelation med ß-cellsresponsen än OST skulle kunna förklaras av att det baseras på utfodring med hästens eget foder. Det skiljer sig från OST där en standardiserad giva av glukossirap gavs. Fodrets sockerinnehåll (NSC) är en variabel som skiljer mellan olika grovfoder vilket kan påverka resultatet vid MTT, då den postprandiella insulinresponsen har visats påverkas av fodrets koncentration av NSC (Lindåse et al. 2018).

Lindåse et al. (2017) beskriver att OST kan användas för att utvärdera ß-cells-responsen hos hästar, vilket resultatet från den aktuella studien motsätter sig. Studieuppläggen för de två studierna skiljer sig bland annat vad gäller antalet provtagningar och data-analys. Studentarbetet använder endast två separata prov-tagningstillfällen för analys av insulin- och glukoskoncentrationer, medan man i studien av Lindåse et al. (2017) baserar resultaten på upprepade provtagningar under OST. Den dåliga korrelationen mellan OST eller MTT och ß-cellsresponsen i den aktuella studien skulle således kunna bero på att resultatet baseras på enstaka provtagningstillfällen. Kurvorna för insulin- och glukoskoncentrationerna vid OST har visats skilja mellan hästar med ID och friska hästar (Lindåse et al. 2016a). I samband med behandling med kanagliflozin förändras dessa kurvor och tid till högsta insulinkoncentration sker bland annat tidigare. Eftersom samma provtag-ningstidpunkter har använts både före och efter behandling med kanagliflozin kan förändringar i kurvor för insulin- och glukoskoncentrationer förklara den för-sämrade korrelation mellan OST eller MTT och ß-cellsresponsen vid GGI.

Ingen uppdelning mellan hästarna behandlade med 1,2 mg/kg respektive 0,6 mg/kg kanagliflozin gjordes vid analys med enkel linjär regression. Detta är en svaghet i studien då dosernas påverkan på korrelationen mellan sambanden inte kan utvärderas. Ingen uppdelning gjordes på grund av studiepopulationens begränsade storlek.

Vid analys av enkel linjär regression för ß-cellsrespons noterades att en häst (Häst U) i placebogruppen avvek tydligt från övriga individer i graferna och påverkade analyserna i betydande grad. Ett beslut fattades därför om att exkludera hästen från den statistiska analysen, då den bedömdes utgöra en outlier. Inom regressionsanalys definieras en outlier som en observation med ovanligt stor residual, det vill säga ett observerat värde som avviker markant från det förväntade (predikterade) värdet (Nahhas 2025). Vid analyser med större stickprov har enstaka outliers vanligen

begränsad påverkan, men i studier med få individer, likt den aktuella, kan deras inverkan på resultaten vara betydande. Det motiverade beslutet att exkludera Häst U från vidare analys.

Att OST och MTT vid ett provtagningstillfälle inte på ett tillförlitligt sätt kan utvärdera ß-cellsresponsen är värdefull information. En sänkt insulinkoncentration i samband med dessa tester innebär därmed inte nödvändigtvis en minskad känslighet för glukos hos ß-cellerna. Vid behandling med SGLT2-hämmare är en sänkning av insulinkoncentrationen i blodet det väsentliga för att minska risken för fång. Detta kan fortfarande utvärderas genom OST och MTT även om resultatet ej kan användas för att utvärdera ß-cellsresponsen. I fall med uteblivet behandlingssvar skulle däremot en OST med flertalet uppföljande blodprovstagningar kunna användas för att utvärdera ß-cellsrespons. En responskurva för insulin kan då analyseras vilket har visats kunna estimera ß-cellsresponsen väl (Lindåse et al. 2017).

5.2 Glukosförlust i urin

Till skillnad från sambanden för ß-cellsresponsen uppvisade undersökta markörer för glukosförlust hög korrelation med referenstestet (se Tabell 4). Att G-förlust U&V hade hög korrelation med G-förlust EHC indikerar att hästens vattenintag över ett dygn kan användas för att estimera urinproduktion. Vattenmätningen förutsätter väldigt noga kontroll av given mängd vatten, mätning av kvarvarande mängd vatten, eventuellt spill med mera. Det är således en förutsättning att mätningen sker på ett tillförlitligt sätt även i fält för att markören ska kunna användas. Faktorer som kan påverka vattenintaget i praktiken är exempelvis omgivningens temperatur (Crowell-Davis et al. 1985) samt fodrets torrsubstans (Fonnesbeck 1968) och därför bör de tas i beaktning vid tolkning av resultat från G-förlust U&V vid klinisk användning.

Koncentrationen av kreatinin i urin är en allmänt etablerad metod för utvärdering av urindensitet (Lee et al. 2025). G/K-kvot tar därmed hänsyn till urindensiteten. G-konc tar inte urindensiteten i beaktning men uppvisar i aktuell studien trots detta bäst korrelation med referenstestet vid numerisk jämförelse. I praktiken är detta fördelaktigt då glukosförlusten i urin kan estimeras genom endast ett urinprov där glukoskoncentrationen analyseras. Det innebär således att djurägaren slipper utföra vattenmätning och urinanalys av kreatinin vilket medför en billigare och mindre arbetskrävande diagnostik.

Vid undersökning av sambandens normalfördelning sågs heavy tails på Q/Q-plotarna (se Bilaga 4, Figur , Bilaga 4, Figur och Bilaga 4, Figur i Bilaga 4). Heavy tails innebär att residualerna i mitten av grafen följer en linje medan extremiteterna har en kurva uppåt och neråt (Ford 2015). Det indikerar att det förekommer fler

extremiteter än vad som förväntas i en normalfördelning. Trots detta bedömdes sambanden som acceptabla, då studien baseras på en relativt liten studiepopulation (n=20) och övriga statistiska analyser uppvisade tillfredställande resultat.

De kanagliflozin-behandlade hästarna hade en glukosutsöndring i urinen på 0,850 g/kg kroppsvikt/dygn vilket är i samma storleksgrad som den glukos-utsöndring som ses vid behandling med SGLT2-hämmare hos människor (70 g/person/dag) (Sha et al. 2011). Att hästar har en glukosförlust på 0,850 g/kg kroppsvikt/dygn utan att utveckla hypoglykemi, trots normal glukoskoncentration innan behandling, skulle kunna förklaras av en ökad glukosproduktion i levern i samband med behandling med SGLT2-hämmare (Lindåse et al. 2023).

Resultatet visar att urinmarkörer kan användas för utvärdering av glukosförlust. Detta är i linje med resultatet från Kim et al. (2017b) studie på människor med T2D behandlade med SGLT2-hämmare. De visade en god korrelation mellan kvoten av glukos och kreatinin i urin vid stickprov och den totala mängden glukos i urinen som samlats upp under en åttatimmarsperiod. Kliniskt innebär detta att ett fasteurinprov kan användas för utvärdering av behandlingssvar. Detta är inte relevant för hästar som uppvisar god behandlingseffekt genom sänkta insulinnivåer, men för hästar med fortsatta höga insulinkoncentrationen under behandling. Resultat från en studie av Hällbom et al. (2026) visade att 13 % av behandlade hästar med SGLT2-hämmare hade utebliven sänkning av insulinkoncentrationerna i blodet. En begränsning i Hällbom et al. (2026) är att det, likt detta studentarbete, baseras på enstaka blodprover, som därmed inte utvärderar hela den postprandiella responsen. Detta medför att det finns risk att studiens resultat visar på falskt höga an hästar utan behandlingssvar, så kallade non-responders. För non-responders kan således kvantifiering av uringlukos användas för att utvärdera orsaken till det suboptimala eller uteblivna behandlingssvaret. Utebliven glukosuri vid behandling med SGLT2-hämmare kan exempelvis bero på dålig compliance om djurägaren inte lyckats få i hästen rätt mängd läkemedel. I fall av utebliven glukosuri vid korrekt given dos skulle uteblivet behandlingssvar potentiellt kunna bero på individuell skillnad i oral biotillgänglighet och avvikelser i SGLT2-proteiner. Även påverkad njurfunktion skulle kunna orsaka uteblivna behandlings-svar, men då borde även andra symtom förekomma. I fall där insulinnivåerna är fortsatt höga trots glukosuri kan det uteblivna behandlingssvaret ha andra ursprung, såsom att hästens sjukdom är så pass grav att behandlingen inte är tillräcklig för att få ner insulinkoncentrationerna till eftersträvade nivåer.

5.3 Konklusion

Sammanfattningsvis visar studiens resultat att markörer från enstaka provtagningstillfällen vid OST eller MTT inte kan användas för utvärdering av ß-cellsrespons hos hästar. Ett enstaka fasteurinprov kan dock ge god information om glukosutsöndring i urinen över ett dygn. Detta kan vara användbart vid vidare utredning av individer med bristande behandlingssvar och utebliven sänkning av insulinkoncentrationer under behandling med SGLT2-hämmare.

Referenser

Asplin, K.E., Sillence, M.N., Pollitt, C.C. & McGowan, C.M. (2007). Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *The Veterinary Journal*, 174 (3), 530–535. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.07.003

Ayala, J.E., Bracy, D.P., Malabanan, C., James, F.D., Ansari, T., Fueger, P.T., McGuinness, O.P. & Wasserman, D.H. (2011). Hyperinsulinemic-euglycemic Clamps in conscious, unrestrained mice. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (57), 3188. https://doi.org/10.3791/3188

Bamford, N.J., Potter, S.J., Harris, P.A. & Bailey, S.R. (2014). Breed differences in insulin sensitivity and insulinemic responses to oral glucose in horses and ponies of moderate body condition score. *Domestic Animal Endocrinology*, 47, 101–107. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2013.11.001

Blaschek, W. (2017). Natural products as lead compounds for sodium glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Planta Medica*, 83 (12–13), 985–993. https://doi.org/10.1055/s-0043-106050

Borgia, L., Valberg, S., McCue, M., Watts, K. & Pagan, J. (2010). Glycaemic and insulinaemic responses to feeding hay with different non-structural carbohydrate content in control and polysaccharide storage myopathy-affected horses. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 95 (6), 798–807. https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2010.01116.x

Carter, R.A., McCutcheon, L.J., George, L.A., Smith, T.L., Frank, N. & Geor, R.J. (2009). Effects of diet-induced weight gain on insulin sensitivity and plasma hormone and lipid concentrations in horses. *American Journal of Veterinary Research,* 70 (10), 1250-1258. https://doi.org/10.2460/ajvr.70.10.1250

Crowell-Davis, S.L., Houpt, K.A. & Carnevale, J. (1985). Feeding and drinking behavior of mares and foals with free access to pasture and water. *Journal of Animal Science*, 60 (4), 883–889. https://doi.org/10.2527/jas1985.604883x

De Laat, M.A.D., 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

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

Devineni, D., Murphy, J., Wang, S.-S., Stieltjes, H., Rothenberg, P., Scheers, E. & Mamidi, R.N.V.S. (2015). Absolute oral bioavailability and pharmacokinetics of canagliflozin: A microdose study in healthy participants. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 4 (4), 295–304. https://doi.org/10.1002/cpdd.162

Dludla, P.V., Mabhida, S.E., Ziqubu, K., Nkambule, B.B., Mazibuko-Mbeje, S.E., Hanser, S., Basson, A.K., Pheiffer, C. & Kengne, A.P. (2023). Pancreatic β-cell

dysfunction in type 2 diabetes: Implications of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Diabetes*, 14 (3), 130–146. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.130

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

Ermers, C., McGilchrist, N., Fenner, K., Wilson, B. & McGreevy, P. (2023). The fibre requirements of horses and the consequences and causes of failure to meet them. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 13 (8), 1414. https://doi.org/10.3390/ani13081414

Fitzgerald, D.M., Anderson, S.T., Sillence, M.N. & de Laat, M.A. (2019). The cresty neck score is an independent predictor of insulin dysregulation in ponies. *PLoS ONE*, 14 (7), e0220203. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220203

Fonnesbeck, P.V. (1968). Consumption and excretion of water by horses receiving all hay and hay-grain diets. *Journal of Animal Science*, 27 (5), 1350–1356. https://doi.org/10.2527/jas1968.2751350x

Ford, C. (2015). *Understanding QQ Plots.* University of Virginia Library. https://library.virginia.edu/data/articles/understanding-q-q-plots [2025-10-29]

Frank, N., Elliott, S.B., Brandt, L.E. & Keisler, D.H. (2006). Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association,* 228 (9), 1383-1390. https://doi.org/10.2460/javma.228.9.1383

Frank, N. & Tadros, E.M. (2014). Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal*, 46 (1), 103–112. https://doi.org/10.1111/evj.12169

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

Ghezzi, C., Loo, D.D.F. & Wright, E.M. (2018). Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*, 61 (10), 2087–2097. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4656-5

Hoffman, R.M., Boston, R.C., Stefanovski, D., Kronfeld, D.S. & Harris, P.A. (2003). Obesity and diet affect glucose dynamics and insulin sensitivity in Thoroughbred geldings. *Journal of Animal Science*, 81 (9), 2333–2342. https://doi.org/10.2527/2003.8192333x

Hällbom, M., Lindåse, S.T., Wartel, M. & Bröjer, J. (2026). Short-term clinical responses in horses and ponies treated with canagliflozin: A clinical field study. E*quine Veterinary Journal*. https://doi.org/10.1002/evj.70181

Johnson, P.J. (2002). The equine metabolic syndrome: Peripheral Cushing's syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 18 (2), 271–293. https://doi.org/10.1016/S0749-0739(02)00006-8

Jones, E., Viñuela-Fernandez, I., Eager, R.A., Delaney, A., Anderson, H., Patel, A., Robertson, D.C., Allchorne, A., Sirinathsinghji, E.C., Milne, E.M., MacIntyre, N.,

Shaw, D.J., Waran, N.K., Mayhew, J. & Fleetwood-Walker, S.M. (2007). Neuropathic changes in equine laminitis pain. *PAIN*, 132 (3), 321. https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.035

Kaczmarek, K., Janicki, B. & Głowska, M. (2016). Insulin resistance in the horse: a review. *Journal of Applied Animal Research*, 44 (1), 424–430. https://doi.org/10.1080/09712119.2015.1091340

Karikoski, N.P., Horn, I., McGowan, T.W. & McGowan, C.M. (2011). The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital. *Domestic Animal Endocrinology*, 41 (3), 111–117. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.05.004

Kellon, E.M. & Gustafson, K.M. (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

Kerley, B.S., Harris, P., Jacquay, E., Askins, M., McClendon, M. & Adams, A.A. (2025). Identifying insulinemic responses of ID horses offered varying levels of NSC and meal-sizes. *Journal of Equine Veterinary Science*, 151, 105638. https://doi.org/10.1016/j.jevs.2025.105638

Kim, S.R., Lee, Y., Kang, E.S., Cha, B.-S. & Lee, B.-W. (2017a). The relationship between increases in morning spot urinary glucose excretion and decreases in HbA1C in patients with type 2 diabetes after taking an SGLT2 Inhibitor: A retrospective, longitudinal study. *Diabetes Therapy*, 8 (3), 601–609. https://doi.org/10.1007/s13300-017-0248-5

Kim, S.R., Lee, Y., Lee, S.-G., Lee, S.H., Kang, E.S., Cha, B.-S., Lee, H.C., Kim, J.-H. & Lee, B.-W. (2017b). Morning spot urine glucose-to-creatinine ratios predict overnight urinary glucose excretion in patients with type 2 diabetes. *Annals of Laboratory Medicine*, 37 (1), 9–17. https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.1.9

Lee, I., Kim, Y., Lee, J.P., Kim, Y., Lee, G., Park, H., Park, N.-Y., Jung, S., Kho, Y., Lee, J. & Choi, K. (2025). Influence of urinary creatinine concentration and specific gravity correction in exposure assessment: Comparison between chronic kidney disease patients and general population. *Environmental Research*, 286, 122689. https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.122689

Lewis, S.L., Holl, H.M., Streeter, C., Posbergh, C., Schanbacher, B.J., Place, N.J., Mallicote, M.F., Long, M.T. & Brooks, S.A. (2017). Genomewide association study reveals a risk locus for equine metabolic syndrome in the Arabian horse. *Journal of Animal Science*, 95 (3), 1071–1079. https://doi.org/10.2527/jas.2016.1221

Liman, M.N.P. & Jialal, I. (2025). Physiology, Glycosuria. I: *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557441/ [2025-10-30]

Lindåse, S. (2017). *Insulin sensitivity and postprandial insulin response in equines.* Diss. Swedish University of Agricultural Sciences. (2017:82). https://res.slu.se/id/publ/104152 [2025-09-30]

Lindåse, S., Müller, C., Nostell, K. & Bröjer, J. (2018). Evaluation of glucose and insulin response to haylage diets with different content of nonstructural carbohydrates in 2 breeds of horses. *Domestic Animal Endocrinology*, 64, 49–58. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.03.006

Lindåse, S., Nostell, K., Bergsten, P., Forslund, A. & Bröjer, J. (2021). Evaluation of fasting plasma insulin and proxy measurements to assess insulin sensitivity in horses. *BMC Veterinary Research*, 17, 78. https://doi.org/10.1186/s12917-021-02781-5

Lindåse, S., Nostell, K. & Bröjer, J. (2016a). A modified oral sugar test for evaluation of insulin and glucose dynamics in horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58 (1), 64. 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

Lindåse, S.S., Nostell, K.E., Müller, C.E., Jensen-Waern, M. & Bröjer, J.T. (2016b). Effects of diet-induced weight gain and turnout to pasture on insulin sensitivity in moderately insulin resistant horses. *American Journal of Veterinary Research*, 77 (3), 300-309. https://doi.org/10.2460/ajvr.77.3.300

Luthersson, N., Mannfalk, M., Parkin, T.D.H. & Harris, P. (2017). Laminitis: Risk factors and outcome in a group of Danish horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 53, 68–73. https://doi.org/10.1016/j.jevs.2016.03.006

Macon, E.L., Harris, P., Bailey, S., Caldwell Barker, A. & Adams, A. (2023). Identifying possible thresholds for nonstructural carbohydrates in the insulin dysregulated horse. *Equine Veterinary Journal*, 55 (6), 1069–1077. https://doi.org/10.1111/evj.13910

Marrs, J.C. & Anderson, S.L. (2020). Ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs in Context*, 9, 2020-7–4. https://doi.org/10.7573/dic.2020-7-4

Masuda, T., Muto, S., Fukuda, K., Watanabe, M., Ohara, K., Koepsell, H., Vallon, V. & Nagata, D. (2020). Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin-induced water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiological Reports*, 8 (2), e14360. https://doi.org/10.14814/phy2.14360

Meier, A., de Laat, M., Reiche, D., Fitzgerald, D. & Sillence, M. (2019). The efficacy and safety of velagliflozin over 16 weeks as a treatment for insulin dysregulation in ponies. *BMC Veterinary Research*, 15, 65. https://doi.org/10.1186/s12917-019-1811-2

Meier, A.D., de Laat, M.A., Reiche, D.B., Pollitt, C.C., Walsh, D.M., McGree, J.M. & Sillence, M.N. (2018). The oral glucose test predicts laminitis risk in ponies fed a

diet high in nonstructural carbohydrates. *Domestic Animal Endocrinology*, 63, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2017.10.008

Michanek, P., Bröjer, J., Lilliehöök, I., Fjordbakk, C.T., Löwgren, M., Hedeland, M., Bergquist, J. & Ekstrand, C. (2025). 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 (S1), 41–49. https://doi.org/10.1111/jvp.13476

Michanek, P., Löwgren, M. & Ekstrand, C. (2023). O103 | The effect of canagliflozin on blood glucose and insulin in healthy standardbred horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 46 (S1), 79–79. https://doi.org/10.1111/jvp.13269

Nahhas, R.W. (2025). 5.22 Outliers. I: *Introduction to Regression Methods for Public Health Using R*. https://www.bookdown.org/rwnahhas/RMPH/mlr-outliers.html [2025-11-03]

Olley, R.B., Carslake, H.B., Ireland, J.L. & McGowan, C.M. (2019). Comparison of fasted basal insulin with the combined glucose-insulin test in horses and ponies with suspected insulin dysregulation. *The Veterinary Journal*, 252, 105351. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105351

Open AI (2025). *ChatGPT*. https://chatgpt.com/sv-SE/ [2025-10-28]

Padda, I.S., Mahtani, A.U. & Parmar, M. (2025). Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. I: *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/ [2025-09-16]

Rosenthal, N., Meininger, G., Ways, K., Polidori, D., Desai, M., Qiu, R., Alba, M., Vercruysse, F., Balis, D., Shaw, W., Edwards, R., Bull, S., Di Prospero, N., Sha, S., Rothenberg, P., Canovatchel, W. & Demarest, K. (2015). Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1358 (1), 28–43. https://doi.org/10.1111/nyas.12852

Salvatore, T., Galiero, R., Caturano, A., Rinaldi, L., Di Martino, A., Albanese, G., Di Salvo, J., Epifani, R., Marfella, R., Docimo, G., Lettieri, M., Sardu, C. & Sasso, F.C. (2022). An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (7), 3651. https://doi.org/10.3390/ijms23073651

Schuver, A., Frank, N., Chameroy, K.A. & Elliott, S.B. (2014). Assessment of insulin and glucose dynamics by using an oral sugar test in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34 (4), 465–470. https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.09.006

Sha, S., Devineni, D., Ghosh, A., Polidori, D., Chien, S., Wexler, D., Shalayda, K., Demarest, K. & Rothenberg, P. (2011). Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13 (7), 669–672. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01406.x

Shankar, S.S., Shankar, R.R., Mixson, L.A., Miller, D.L., Chung, C., Cilissen, C., Beals, C.R., Stoch, S.A., Steinberg, H.O. & Kelley, D.E. (2016). Linearity of β-cell response across the metabolic spectrum and to pharmacology: insights from a graded glucose infusion-based investigation series. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 310 (11), E865–E873. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00527.2015

Sundra, T., Kelty, E. & Rendle, D. (2022). Preliminary observations on the use of ertugliflozin in the management of hyperinsulinaemia and laminitis in 51 horses: A case series. *Equine Veterinary Education*, 35 (6), 311–320. https://doi.org/10.1111/eve.13738

Sundra, T., Rossi, G., Kelty, E., Lester, G. & Rendle, D. (2024). Oral sugar test responses to ertugliflozin in ten horses with insulin dysregulation. *Equine Veterinary Education*, 36 (6), 317–324. https://doi.org/10.1111/eve.13924

Tirmenstein, M., Dorr, T.E., Janovitz, E.B., Hagan, D., Abell, L.M., Onorato, J.M., Whaley, J.M., Graziano, M.J. & Reilly, T.P. (2013). Nonclinical toxicology assessments support the chronic safety of dapagliflozin, a first-in-class sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *International Journal of Toxicology*, 32 (5), 336–350. https://doi.org/10.1177/1091581813505331

Tóth, F., Frank, N., Martin-Jiménez, T., Elliott, S.B., Geor, R.J. & Boston, R.C. (2010). Measurement of C-peptide concentrations and responses to somatostatin, glucose infusion, and insulin resistance in horses. *Equine Veterinary Journal*, 42 (2), 149–155. https://doi.org/10.2746/042516409X478497

Ungru, J., Coenen, M., Vervuert, I., Blüher, M., Raila, J. & Boston, R. (2012). Effects of body weight reduction on blood adipokines and subcutaneous adipose tissue adipokine mRNA expression profiles in obese ponies. *Veterinary Record*, 171 (21), 528–528. https://doi.org/10.1136/vr.100911

Vallon, V. (2015). The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annual Review of Medicine*, 66 (Volume 66, 2015), 255–270. https://doi.org/10.1146/annurev-med-051013-110046

Wang, X., Hansen, B.C., Shi, D., Fang, Y., Du, F., Wang, B., Chen, Y.M., Gregoire, F.M. & Wang, Y.-X.J. (2013). Quantification of β-cell insulin secretory function using a graded glucose infusion with C-peptide deconvolution in dysmetabolic, and diabetic cynomolgus monkeys. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5, 40. https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-40

Populärvetenskaplig sammanfattning

Insulindysreglering (ID) är ett utbrett problem inom hästpopulationen. Vid ID har hästar onormalt höga koncentrationer av insulin i blodet i fasta och efter utfodring samt insulinresistens. Onormalt höga koncentrationer av insulin i blodet i samband med ID utgör den vanligaste orsaken till att hästar utvecklar fång. Behandling med humana diabetesläkemedel tillhörande gruppen SGLT2-hämmare sänker insulinkoncentrationen i blodet hos hästar med ID. Behandling med denna typ av läkemedel innebär därmed att risken för fång minskar hos hästar med ID. SGLT2-hämmare verkar genom att öka utsöndring av glukos i urinen. Detta leder till en sänkt koncentration av glukos i blodet vilket i sin tur orsakar en sänkt insulinkoncentration i blodet. En annan förklaring till sänkta insulinkoncentrationer i samband med behandling med SGLT2-hämmare som diskuterats är att de insulinproducerande cellerna i bukspottskörtelns reagerar mindre kraftigt på glukos. Detta i sin tur leder till en minskad produktion av insulin vid utfodring. Det skulle kunna innebära att den insulinsänkande effekten är en kombination av utsöndring av glukos i urinen och en minskad reaktion från de insulinproducerande cellerna i bukspottskörteln. I en svensk fältstudie där hästar med ID behandlades med SGLT2-hämmaren kanagliflozin sågs dock bristfälligt behandlingssvar med avseende på insulinnivåer under ett utfodringstest hos 13 % av de inkluderande hästarna. Det är således intressant att kunna utvärdera behandlingseffekt för läkemedlet, framförallt hos hästar som svarat dåligt på behandlingen, via utvärdering av respons hos de insulinproducerande cellerna och glukosförlust via urinen. I dagsläget är detta tekniskt krävande, kostsamt och ej praktiskt genomförbart kliniskt. Syftet med detta studentarbete var därför att utvärdera hur väl enklare tester som kan utföras kliniskt ger överensstämmande resultat med etablerade referensmetoder.

Studentarbetet baserades på två separata studier där totalt 61 privatägda hästar deltog. I den första studien undersöktes 41 hästar med ID med en graded glucos infusion (GGI), en metod där ß-cellsrespons mäts när glukos ges i hästens blodkärl med succesiv ökad hastighet. Hästarna genomgick också ett oralt sockertest (OST) där glukossirap gavs direkt i munnen och ett utfodringstest (meal tolerance test, MTT) där de gavs en standardiserad giva av sitt eget grovfoder. Medan GGI är en metod som kräver avancerad utrustning är OST och MTT enkla att utföra även under fältmässiga förhållanden. Alla undersökningar utfördes före och efter tre veckors behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin (0,6 mg/kg eller 1,2 mg/kg) eller placebo. Den beräknade ß-cellsresponsen från GGI:n jämfördes med kvoten mellan insulin- och glukoskoncentrationen vid valda tidpunkter under OST och MTT för att undersöka om dessa kvoter (markörer) kunde användas för att utvärdera ß-cellsrespons hos en individ.

I den andra studien behandlades 20 ID hästar med kanagliflozin i dosen 0,4 mg/kg eller placebo i tre veckor. Hästarna undersöktes med vattenmätning över ett dygn, fasteurinprov där koncentration av glukos och kreatinin analyserades efter en natts fasta, samt urinprov där total volym urin mättes och koncentrationen glukos analyserades i samband med en tre timmar lång euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC), en metod som används för att mäta insulinkänsligheten. Glukosutsöndringen under EHC:n användes för att beräkna glukosutsöndringen i urin över dygnet. Baserat på glukos- och kreatininkoncentrationen i urin samt vattenmätning utformades tre markörer som jämfördes med det beräknade värdet på glukosutsöndringen i urin från EHC:n.

Resultaten visade en låg överensstämmelse mellan markörer i blod och referenstestet för utvärdering av ß-cellsresponsen. Däremot var överenstämmelsen mellan glukosutsöndring i urin beräknat under EHC:n och de tre urinmarkörerna god.

Sammanfattningsvis tyder detta på att resultat från ett provtagningstillfälle för de enklare testen OST eller MTT inte kan användas för utvärdering av ß-cellsrespons hos hästar under behandling med SGLT2-hämmare. Ett enstaka urinprov kan dock ge god information om glukosutsöndring i urinen över ett dygn hos behandlade hästar. Detta kan vara användbart vid vidare utredning av individer med bristande behandlingssvar och utebliven sänkning av insulinkoncentrationer under behandling med SGLT2-hämmare.

Bilaga 1

Procedur GGI

Provtagningsschema GGI

GGI, datum:		GGI startar kl:	GGI försöksperiod:			Antal aliquoter		
Häst:			Bokstav:			Li-HEPARIN-plasma	EDTA-plasma	Serum (SST)
Minut	**Glukos M1**	**Glukos M2**	**GRI (mg/kg/min)**	**Fas**	**Prov nr**			
- 10 min			0	Fas 0	1	3	2	2
- 1 min			0		2	3		
********** START GGI **********								
10 min				Fas 1	3	3		
20 min					4	3		
30 min					5	3		
40 min					6	3	2	2
50 min				Fas 2	7	3		
60 min					8	3		
1 h 10 min					9	3		
1 h 20 min					10	3	2	2
1 h 30 min				Fas 3	11	3		
1 h 40 min					12	3		
1 h 50 min					13	3		
2 h					14	3	2	2
2 h 10 min				Fas 4	15	3		
2 h 20 min					16	3		
2 h 30 min					17	3		
2 h 40 min					18	3	2	2
2 h 50 min				Fas 5	19	3		
3 h					20	3		
3 h 10 min					21	3		
3 h 20 min					22	3	2	2
3 h 30 min				Fas 6	23	3		
3 h 40 min					24	3		
3 h 50 min					25	3		
4 h					26	3	2	2

Bilaga 2

Procedur OST

OST-test (0,5 mL/kg)

Datum:

Försöksomgång: 1 2

Häst namn:	
Bokstavskod för häst:	
Ras:	
Vikt kg:	
Katetertyp:	
PVK ilägges datum:	
Instrumentering start kl:	
Instrumentering slut kl:	
IV-kateter i kärl	**vä** **hö**

Provtagningsinstruktion:
1. Drag 5 ml slask från venkatetern
2. Drag 20 ml blod från venkatetern
3. Överför blod till rör enligt schemat
4. Flusha katetern med 10 ml NaCl
5. Ställ rören på is
6. Centrifugera 3000 rpm
7. Ställ på is
8. Överför supernatant till eppendorfrör enligt schemat nedan

				Antal aliquoter		
Prov nr	**Tidpunkt**	**Prov kl.**	**Blodglukos (glukometer)**	**Li-hep**	**EDTA**	**SST**
1	Före - 10 min			4	4	3
	Glukosgiva po	Klockan:				
2	Efter 15 min			4	3	3
3	Efter 30 min			4	3	3
4	Efter 1 h			4	3	3
5	Efter 1 h 30 min			4	3	3
6	Efter 2 h			4	3	3
7	Efter 2 h 30 min			4	3	3
8	Efter 3 h			4	3	3
9	Efter 3 h 30 min			4	3	3
10	Efter 4 h			4	3	3
11	Efter 4 h 30 min			4	3	3
12	Efter 5 h			4	3	3

Kalkyleringar:

Glykossirap:
Hästens vikt_____kg X 0,50 ml/kg = _____mL Glykossirap

4 ml heparinrör
4 ml EDTA-rör
8,5 ml SST-rör

Bilaga 3

Procedur MTT

Meal tolerance test

Försöksomgång: 1 2

Datum:

Häst namn:	
Bokstavskod för häst:	
Ras:	
Vikt kg:	
Ifylles nedan bara om PVK läggs om:	
PVK typ:	
Instrumentering start kl:	
Instrumentering slut kl:	
Provtagning jugular:	hö vä

Meal tolerance test:
Nollprov 10 min innan utfodring kl 07.00
Försöket startar kl 07.00 med utfodring
Utfodra med grovfoder 0,4 kg ts/100 kg
Registrera ättiden för försöket

Provtagningsinstruktion:
1. Drag 5 ml slask från venkatetern
2. Drag 20 ml blod från venkatetern
3. Överför blod till rör enligt schemat
4. Flusha katetern med 10 ml NaCl
5. Ställ rören på is
6. Centrifugera (3000 rpm)
7. Ställ på is
8. Överför supernatant till eppendorfrör enligt schemat nedan (står på is)
9. Frys i -80 grader celcius

Utfodring:	
Start kl:	
Allt foder konsumerat kl:	

Provtagning innan start (OBS - VIKTIGT)
Hkt (mikro-hkt) körs i dublett och båda resultaten förs in i hkt-rutorna.
Frysesin i separat låda för analys på klinkem: 1 Li-hep gel, 1 EDTA plasma och 2 serum. Alla ependorfrör till klinkem fylls 1 mL. Alla övriga aliquoter 0,5 - 0,7 mL.

Antal aliquoter	
Li-hep gel	hkt %
2	hkt %

				Antal aliquoter		
Prov nr	Tidpunkt	Prov kl.	Blodglukos	Li-hep	EDTA	SST
1	Före - 10 min			4	4	5
2	Efter 30 min			4	3	3
3	Efter 1 h			4	3	3
4	Efter 1 h 30 min			4	3	3
5	Efter 2 h			4	3	3
6	Efter 2 h 30 min			4	3	3
7	Efter 3 h			4	3	3
8	Efter 3 h 30 min			4	3	3
9	Efter 4 h			4	3	3
10	Efter 4 h 30 min			4	3	3
11	Efter 5 h			4	3	3

Beräkning av mängd grovfoder för meal tolerance test (MTT) (0,4 kg ts / 100 kg bw):

Kg ts för MTT = 0,4 kg ts x hästens vikt i kg / 100 = _____

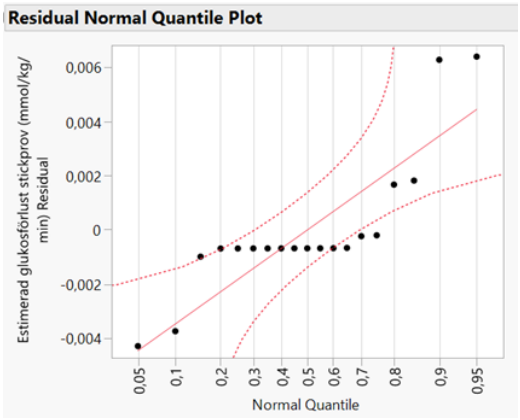
Kg foder för MTT = Kg ts för MTT / fodrets ts-halt: _____/_____= _____kg

Exempel: Hästens vikt 380 kg. Fodrets ts-halt 66%

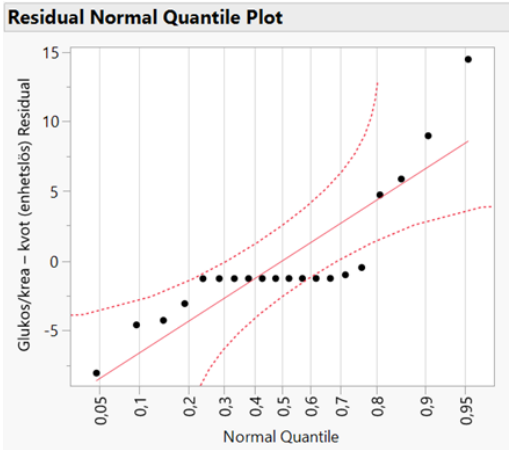
0,4 kg ts x 380 kg bw / 100 = 1,52 kg ts

1,52 kg ts / 0,66 = 2,3 kg foder för MTT

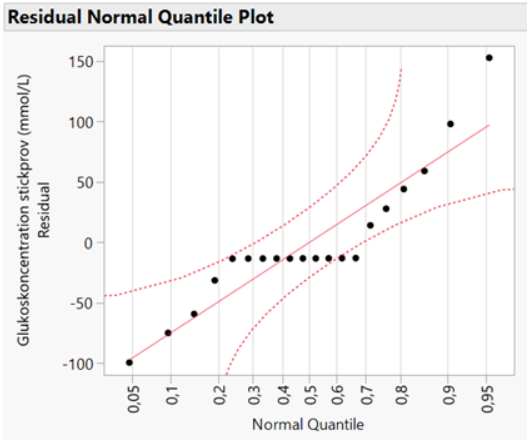
Bilaga 4



Bilaga 4, Figur 1. Q/Q-plot för samband mellan beräknad glukosförlust i urin vid Euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) och estimerad glukosförlust i urin baserat på fasteurinprov och vattenmätning efter behandling med 0,4 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo.



Bilaga 4, Figur 2. Q/Q-plot för samband mellan beräknad glukosförlust i urin vid Euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) och kvot mellan glukos och kreatinin i fasteurinprov efter behandling med 0,4 mg/kg kanagliflozin alternativt placebo.



Bilaga 4, Figur 3. Q/Q-plot för samband mellan beräknad glukosförlust i urin vid Euglycemic hyperinsulinemic clamp (EHC) och glukoskoncentration i fasteurinprov efter behandling med 0,4 mg/kg SGLT2-hämmaren kanagliflozin alternativt placebo.

Bilaga 5

Bilaga 5, Tabell 1. Sammanställd hästdata från ß-cellsresponsförsöket. Information om respektive hästs behandlingsdos, kön, ras, ålder, historik av fång, bcs före och efter behandling, cns före och efter behandling samt vikt före och efter behandling presenteras. För tidigare historik av fång innebär ”x” att hästen har tidigare historik av fång.

Häst	Dos	Kön	Ras	Ålder	Tidigare hisorik av fång	Bcs 1	Bcs 2	Cns 1	Cns 2	Vikt 1	Vikt 2
Häst A	1,2 mg/kg	Valack	Shetland	8	x	8,5	8,5	3,5	3,5	260	251
Häst E	1,2 mg/kg	Sto	Connemara	16		5,5	5	2,5	2,5	445,5	424
Häst M	1,2 mg/kg	Valack	Korsningsponny	14	x	6,5	6,5	4	4	356	350
Häst O	1,2 mg/kg	Valack	Russ	17	x	5,5	5	3,5	3	264	252
Häst V	1,2 mg/kg	Sto	Island	16	x	7	6,5	3	3	404	388
Häst X	1,2 mg/kg	Sto	Island	14	x	8,8	8	4	4	416,5	396
Häst aC	1,2 mg/kg	Sto	Sv halvblod	17	x	6	6	4	4	526,5	520,5
Häst aJ	1,2 mg/kg	Sto	Shetland	20		7,5	6,5	4	3,5	262	233
Häst aK	1,2 mg/kg	Sto	Gotlandsruss	21	x	7	7	4,5	4,5	339,5	335
Häst aL	1,2 mg/kg	Valack	Islandshäst	13	x	8	8	4	4	449	444
Häst NB	1,2 mg/kg	Hp	Islandshäst	16		5	5	3	3	387	380
Häst NC	1,2 mg/kg	Hp	Nordlandshest	16		8	7,5	3	3	362	338
Häst NF	1,2 mg/kg	Hp	Shetland	14	x	5	5	1	1	185	180
Häst NO	1,2 mg/kg	Sto	Islandshäst	10	x	8,5	8,5	4,5	4,5	416,5	397
Häst F	0,6 mg/kg	Sto	Korsningsponny (British spot)	4	x	7	7	3,5	3,5	211,5	202,5
Häst G	0,6 mg/kg	Sto	Island	11	x	7,5	7,5	4	4	396,5	385,5
Häst J	0,6 mg/kg	Sto	Russ	9	x	8	8	4	4	325	315
Häst K	0,6 mg/kg	Sto	Welsh ponny	4	x	8	7,5	4	4	284,5	275
Häst P	0,6 mg/kg	Valack	Holländskt halvblod	19	x	7,5	7,5	4	3,5	621	613
Häst T	0,6 mg/kg	Valack	Shetland	10	x	5,5	5,5	2,5	2,5	149,5	147,5
Häst Y	0,6 mg/kg	Sto	Island	16	x	7,5	7,5	4	4	406,5	382,5
Häst Ö	0,6 mg/kg	Valack	Island	16	x	6,5	6,5	2,5	2,5	427,5	425
Häst aD	0,6 mg/kg	Sto	Island	13	x	7	6,5	4	4	373	365
Häst aH	0,6 mg/kg	Sto	welsh cob	13	x	8	8	4	3,5	508,5	493
Häst ND	0,6 mg/kg	Hp	Islandshäst	15	x	7	7	2	2	410	390
Häst NG	0,6 mg/kg	Hp	Kbl traver	17		7,5	7,5	3	3	578	561
Häst NI	0,6 mg/kg	Hp	Islandshäst	13		7	7	3	3	447	446
Häst NP	0,6 mg/kg	Valack	Shetland	12	x	6,5	6,5	3,5	3,5	199	192
Häst H	placebo	Sto	Lusitano	17	x	7,5	7,5	4	4	468	464,5
Häst L	placebo	Sto	kostningsponny (shettis-welsh)	14	x	6	6	3	3	190	188
Häst S	placebo	Valack	Welsh Mountain	14		8	8	4,5	4,5	267	270,5
Häst U	placebo	Sto	Korsningsponny	19	x	8	8	4	4	319	323
Häst Å	placebo	Valack	Gotlandsruss	21	x	5,5	5,5	3	3	355,5	368
Häst aA	placebo	Sto	Shetland	10	x	6	6	3	3	228,5	228
Häst aE	placebo	Sto	Shetland	15	x	5	5	3	3	240	242
Häst aF	placebo	Sto	Shetland	16	x	7	7	3,5	3,5	270	273,5
Häst aG	placebo	Sto	Islandshäst	13	x	7,5	7,5	4	4	405,5	408
Häst NE	placebo	Hp	Shetland	15	x	5	5	2	2	234	239
Häst NH	placebo	Hp	Tinker	17	x	6	6	3	3	586	580
Häst NJ	placebo	Hp	Dartmoor	16	x	9	9	5	5	317	317
Häst NS	placebo	Sto	Gottlandsruss	10	x	6	6	2,5	2,5	263	259,5

Bilaga 5, Tabell 2. Sammanställd hästdata från glukosförlustförsöket. Information om respektive hästs behandlingsdos, ras, ålder, kön, tidigare fånghistorik, bcs, cns och vikt presenteras.

Häst	Dos	Ras	Ålder	Kön	Tidigare historik av fång	BCS	CNS	Vikt (kg)
SA	Placebo	Russ	18	Sto	Ja, 2,5 år sedan	5,5	3	335
SB	0,4 mg/kg	Islandshäst	13	Sto	Ja, jan + maj 2023	4-4,5	2	324
SC	0,4 mg/kg	Islandshäst	9	Sto	Ja, maj 2023	6-	3	378
SD	Placebo	Islandshäst	13	Sto	Ja, 5/6 29´023	6-	2,5	359
SE	0,4 mg/kg	Welsh mountain	6	Sto	Ja	8	4	253
SG	0,4 mg/kg	Shetlandsponny	11	Sto	Ja	6	2,5	140
SH	Placebo	Islandshäst	15	Sto	Nej	7,5	3,5	443
SJ	0,4 mg/kg	Shetlandsponny	10	Sto	Ja	6	3	198,5
SK	0,4 mg/kg	Welshponny	4	Sto	Ja	8	4	288,5
SL	Placebo	Shetlandsponny	6	Sto	Uppgift saknas	7-	2,5	158,5
SM	Placebo	PRE	10	Sto	Uppgift saknas	8	4,5	570
SN	Placebo	Islandshäst	17	Sto	Uppgift saknas	6,5	3	376,5
SO	0,4 mg/kg	Haflinger	8	Sto	Uppgift saknas	8	4	494,5
SR	0,4 mg/kg	Islandshäst	19	Sto	Uppgift saknas	6	3	380
SS	Placebo	Shetlandsponny	18	Sto	Ja, våren 2024	6,5	4	189,5
ST	0,4 mg/kg	Islandshäst	11	Sto	Ja, lindrigt anfall hösten 2024	7	2,5	388,5
SU	Placebo	Lusitano	16	Sto	Nej	8	3,5	537,5
SW	0,4 mg/kg	Shetlandsponny	7	Sto	Ja, 241031, har även haft fång tidigare	6,5	2,5	150
SX	Placebo	Shetlandsponny	9	Sto	Ja	5,5	2,5	124
SY	Placebo	Shetlandsponny	14	Sto	Ja	8,5	4,5	263

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU kan publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver i sådana fall godkänna publiceringen. I samband med att du godkänner publicering kommer SLU även att behandla dina personuppgifter (namn) för att göra arbetet sökbart på internet. Du kan närsomhelst återkalla ditt godkännande genom att kontakta biblioteket.

Även om du väljer att inte publicera arbetet eller återkallar ditt godkännande så kommer det arkiveras digitalt enligt arkivlagstiftningen.

Du hittar länkar till SLU:s publiceringsavtal och SLU:s behandling av person-uppgifter och dina rättigheter på den här sidan:

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

☒ JA, jag har läst och godkänner avtalet för publicering samt den personuppgifts-behandling som sker i samband med detta

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