



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för kliniska vetenskaper

latrogen förhöjda plasmakortisolnivåer hos häst vs. fång

Emma Johansson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:36

latrogenet förhöjda plasmakortisolnivåer hos häst vs. fång

latrogenic increased plasma cortisol levels in horses vs. laminitis

Emma Johansson

Handledare: Ove Wattle, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:36

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: fång, kortikosteroider, häst

Key words: laminitis, corticosteroids, equine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturöversikt.....	3
Fång, dess kliniska bild.	3
Patofysiologi endokrin fång	4
Glukokortikoiders verkan.....	4
Vaskulära effekter av glukokortikoider.....	6
Glukokortikoider och insulin.....	6
Dermala och epidermala effekter av glukokortikoider.....	7
Glukokortikoiders samband med fång.....	7
Diskussion	8
Litteraturförteckning	10

SAMMANFATTNING

Syftet med detta arbete var att ge en översikt om vad som publicerats avseende utvecklandet av fång i samband med glukokortikoidbehandling.

Fång är en sjukdom där mekanisk försvagning av hovens levande vikt bärande strukturer leder till att de går sönder, vilket i sin tur är smärtsamt. Diagnosen ställs på den kliniska bilden som följer av hovsmärta. Smärtsymtomen graderas 1 till 4 efter en skala framtagen av Nils Obel, där grad 4 innebär att hästen inte alls vill röra sig eller ens stillastående lyfta ett ben. Sjukdomsförloppet delas in i tre olika faser, utvecklings-, akut- och kronisk- fas. Utvecklingsfasen utgörs av allmänna diffusa symtom medan den akuta fasen innefattar bland annat hälta/rörelsestörning, smärta från hovarna, förstärkt digitalpuls samt ökad värme. Vid kronisk fång så har symtomen varat i mer än 72h eller så har en makroskopiskt skönjbar lägesförändring av hovbenet inträffat. Fång är en sjukdom där olika riskfaktorer tillsammans eller ensamma bidrar till sjukdomsutvecklingen som i slutfasen består av en mekanisk försvagning av hovens lamellager vilket via hovkapseln bär hovbenet och hästens vikt.

Glukokortikoider är en vanlig typ av läkemedel som utövar en rad effekter av vilka flera teoretiskt skulle kunna bidra till utvecklingen av fång. Läkemedlet har exempelvis vasokonstriktiva effekter på kärl, kan påverka glukosomsättningen och orsaka insulinresistens under en längre tids behandling samt kan påverka celler differentiering. Experimentellt har ingen kunnat framkalla fång med kortisonpreparat. Om det inte finns en kraftfull enskild faktor som kolit, metrit i samband med kvarbliven efterbörd eller överintag av specifika kolhydrater med i historien måste det sannolikt till en samverkan av flera riskfaktorer för att sjukdomen skall uppstå. Vid behandling med glukokortikoider bör därför hänsyn tas till om det föreligger närvaro av dylika riskfaktorer.

SUMMARY

The purpose of this work is to give an overview of what has been published regarding laminitis in connection with glucocorticoid therapy.

Laminitis is a devastating disease that involves the laminar layer of the hooves. The clinical symptoms, arising from hoof pain, are described in Obel grades, 1 - 4. The disease are divided into three different phases, developmental-, acute and chronic phase. The developmental phase consists of general diffuse symptoms while the acute phase includes lameness and symptom, enhanced digital pulse and increased hoof temperature. In chronic laminitis the symptoms have lasted for more than 72 h or a macroscopic change in position of the coffin bone has occurred. Laminitis is a disease in which different risk factors contributes to disease development. The final phase of the disease consists of a mechanical weakening of the hoof lamellar layer which through the coffin bone and hoof capsule carry the entire weight of the horse.

Glucocorticoids are a group of drugs that exerts a range of effects that theoretically could contribute to the development of laminitis. The drug has vasoconstrictive effects on vessels, can cause insulin resistance if prolonged treatment, affect cell metabolism and cell differentiation. According to the literature, no one has been able to induce laminitis through a designed method using glucocorticoids alone. Thus, when treating horses with glucocorticoids one should try to take measures regarding predisposing factors and before treating horses at risk.

INLEDNING

Fång är en komplex och smärtsam sjukdom som kan medföra allt från dagar av smärta till ett livslångt lidande eller för tidig död för drabbade hästar. Det finns flera riskfaktorer som ensamt eller tillsammans kan göra att hästen drabbas av sjukdomen. Ju fler riskfaktorer som sammanfaller samtidigt desto större risk att sjukdomen utvecklas. Slutfasen i sjukdomsutvecklingen är en mekanisk försvagning av hovens lamellager, det vävnadslager som via hovkapseln bär hovbenet och hästens vikt. Lamellagret tänjs ut och slits sönder med inflammation och smärta i hovarna, samt ett lidande för hästen som följd. Fång utvecklas vanligen som en konsekvens av några huvudtyper av sjukdomsprocesser: systemisk sjukdom, överutfodring av kolhydrater, kolit med medföljande endotoxemi och septikemi, metabolisk sjukdom som ekvint metabolt syndrom med åtföljande insulinresistens, Cushings sjukdom eller överdrivna kontusioner alternativt överdriven belastning på enskilt ben (Zachary & McGavin, 2011). En riskfaktor som i samverkan med andra dito kan ge sjukdomen är behandling med glukokortikoider då de kan ge vasokonstriktiva effekter på kärl, effekter på dermal och epidermal vävnad samt indirekt orsakar insulinresistens vid en längre tids behandling. Glukokortikoider är en läkemedelsgrupp som inom veterinärmedicin används till behandling av inflammatoriska luftvägssjukdomar, dermatit, purpura hemorrhagika, ledbehandlingar och en rad andra sjukdomstillstånd på häst (Johnson *et al.*, 2002). Rädslan för att en kortisonbehandling ska leda till utvecklandet av fång gör att veterinärer ibland använder för låg dos eller avstår att behandla (Cornelisse & Robinson 2013). Syftet med detta arbete är att översiktligt beskriva vad som publicerats avseende glukokortikoidbehandling och dess påverkan för utvecklandet av fång under närvaro eller frånvaro av andra riskfaktorer.

MATERIAL OCH METODER

Jag har använt mig av databaserna Google scholar och PubMed, samt Physiology of Domestic Animals (Sjaastad *et al.* 2010) och Pathologic Basis of Veterinary Disease (Zachary & McGavin 2011), även personlig kommunikation med veterinärer på våning 5 VHC. Sökord: laminitis, corticosteroids, glucocorticoids, equine.

LITTERATURÖVERSIKT

Fång, dess kliniska bild.

Det är hästens kliniska bild som utgör diagnosen fång. Kliniska tecken på akut fång är rörelsestörning/hälta, smärta från hovarna, ökad värme och förstärkt digitalpuls samt förändringar av hovkapsel till följd av lägesförändrat hovben. Den klassiska symtombilden för fång är att hästen försöker avlasta ömma framhovar genom att sätta in bakbenen under sig. Hästen får då en typisk ställning med böjd rygg (sågbocks ställning) där frambenen hamnar något framför bälén. Symtom varierar beroende på i vilken av de tre faserna, preklinisk, akut eller kronisk som sjukdomen befinner sig i. Utvecklingsfasen karakteriseras av diffusa allmänna symtom. I denna fas kan ibland även feber ses. I den akuta fasen ses olika grad av smärta från hovarna. För att kliniskt kunna bedöma fånghästars rörelsestörning används en skala med Obelgrader (Obel, 1948).

Obelgrad 1: Hästen står och frekvent skiftar vikt mellan benen. I skritt syns inte någon hälta, men i trav är steget kort och stickigt och en försiktighet kan ses i snäva vändningar.

Obelgrad 2: Hästen rör sig villigt i skritt med en för fång karakteristisk gång. Ett framben kan lyftas utan svårighet.

Obelgrad 3: Hästen är ovillig att röra sig. Motsätter sig försök att lyfta en framhov.

Obelgrad 4: Hästen förflyttar sig endast om tvingad.

Vid kronisk fång har symtomen varat mer än 72 timmar eller så har en makroskopiskt skönjbar lägesförändring av hovbenet uppstått (Hood 1999).

Patofysiologi endokrin fång

Två konsekvenser till endokrin störning som troligen kan bidra till utvecklandet av fång är förhöjda kortisolnivåer i serum och vävnad samt insulinresistens. Steroidhormonet kortisol kan i ett överskott ge fysiologiska effekter i form av proteinkatabolism i bindväv, hud, skelettmuskler samt ben och resulterar i försämrad sårhäkning, hudatrofi och muskelatrofi samt svaghet även eventuellt benresorption (Wattle & Politt 2004). Kortikosteroider har effekt på glukosmetabolismen och orsakar insulinresistens, påverkar differentiering av keratinocyter samt ökar vasokonstriktiva effekter av adrenalin och serotonin. Dessa effekter skulle teoretiskt kunna öka risken för fångutveckling då påverkat digitalt blodflöde samt ischemi har beskrivits som bidragande orsaker till sjukdomen (Wattle & Politt 2004).

Hyperglykemi i kombination med ischemi och en ökad nivå av kortikosteroider har länge varit ett område för omfattande forskning om sjukdomar som påverkar hjärnan. Den huvudsakliga forskningen har utförts på gnagare och trots att det är stora skillnader mellan hjärnvävnad och den dermala och epidermala vävnaden i hoven så finns det även vissa likheter. Likt hjärnan så är hovens epidermala celler av ett ektodermalt ursprung och är rika på insulinberoende glukos transportproteiner GLUT1 och till en viss del GLUT3. Både hoven och hjärnan är även väl vaskulariserade, har insulinreceptorer samt har ett mindre uttryck för GLUT4 och har förmåga att använda laktat som substrat. Resultat av forskning har visat att behandling med kortikosteroider före eller under ischemiska tillstånd i hjärnan antingen inte har någon förbättrande verkan eller så har de neurologiska skadorna förvärrats (Wattle & Politt 2004). Hypotetiskt skulle kortison kunna påverka både sockeromsättningen och blodflödet i hoven genom indirekt aktivering av proteinkinasa C, polyolvägen och ökad AGE-bildning på liknande sätt som ses hos människor med neuropati till följd av diabetes (Samuelsson et al., 2003), samt via dess påverkan på kärlväggarnas svar på stimuli av noradrenalin (NA), fenylefrin (PE), endothelin-1 (ET-1) och 5-hydroxytryptamin (5-HT) (Keen *et al.* 2012).

Glukokortikoiders verkan

Glukokortikoider är en grupp av steroidhormoner som har en viktig roll i regleringen av glukosmetabolismen. Kortisol produceras i binjurebarken och är den viktigaste glukokortikoiden hos de allra flesta däggdjur. Kortisol transporteras i blodet bundet till ett kortisol-bindande globulin. Via ett negativt feedbacksystem regleras sekretionen av kortisol. Detta feedbacksystem innefattar också hypotalamus, adenohipofysen och binjurarna. I hypotalamus produceras ACTH-releasing-hormone som stimulerar ACTH frisättning från adenohipofysen. Via en aktivering av adenylylcyklas främjar ACTH sedan sekretionen av kortisol. Kortisol inhiberar både ACTH-releasing-hormone och ACTH sekretion genom att

dess serumnivåer verkar som en negativ feedbacksignal. Kortisol är också ett viktigt stresshormon vars plasmakoncentrationer ökar kraftigt vid oavbruten och långvarig stress. Kortisol stimulerar glukoneogenes, inhiberar glukosupptag och utnyttjandet av glukos i olika vävnader, dock inte i hjärnan och kan därigenom öka koncentrationerna av glukos i plasman. När det finns i högre koncentrationer kan kortisol stimulera degradering av protein och fett och då öka plasmanivåerna av aminosyror och fettsyror (Sjaastad *et al.*, 2010). Kortisol i höga koncentrationer kan också upphäva eller reducera en inflammatorisk eller allergisk respons, det sker bland annat genom minskad produktion av prostanoider på grund av minskad expression av cyclo-oxygenase-2 (COX-2) samt minskad generering av många cytokiner (Rang *et al.*, 2012)

Kortisolreceptorer finns i kroppens alla kärnförande cellers cytosol. Då fria kortisolmolekyler är lipidlösliga diffunderar de lätt över cellmembranen och binder till kortisolreceptorn som då aktiveras. Den lokala vävnadskoncentrationen av kortisol bestäms av nettobalansen av aktiviteten hos två isoformer av enzymet 11-b hydroxisteroid hydrogenas, 11-b HSD-1 som omvandlar inaktivt kortison till kortisol och 11-b HSD-2 som katalyserar den motsatta reaktionen. 11-b HSD-1 är ett dubbelriktat enzym med både 11-b dehydrogenas samt 11-ketoreduktas aktivitet som *in vivo* primärt fungerar som 11-ketoreduktas och konverterar inaktivt kortison till kortisol (Cornelisse & Robinson 2013). Kortisol-receptor-komplexet binds sedan till DNA och inhiberar eller stimulerar transkription av specifika gener (Coutinho & Chapman 2010). Nettobalansen av de båda isoformerna 11-b HSD verkar gynna en minskad nedbrytning av dexametason samt triamcinolon acetonid och därmed en förlängd glukokortikoid vävnadsaktivitet. Ett överuttryck av 11-b HSD-1 i fettväv verkar spela en viktig etiologisk roll i metabolt syndrom, hyperglykemi och insulinresistens (Cornelisse & Robinson 2013).

Glukokortikoiderna är essentiella och utövar en rad olika effekter. Bland annat så tillåter kortisol andra reaktioner att verka. Till exempel så måste kortisol vara närvarande för att katekolaminer ska inducera vasokonstriktion och för att glukagon ska öka utsöndringen av glukos från levern vid låga plasmakoncentrationer av glukos.

Aktiviteten av 11-b HSD har undersökts i hud och hovens lamellvävnad från 10 hästar utan fång (kontrollgrupp) samt från 10 hästar där fång framkallats genom administrering av stärkelse. Även 4 hästar med kronisk fång undersöktes. De hästar som utvecklade fång avlivades 48 - 72 h efter administrering med stärkelse, det vill säga inom ett dygn efter första kliniska symtom på fång. Histopatologisk undersökning visade separation mellan dermala och epidermala lagret av lamellvävnaden. Vävnadsanalysen för 11-b HSD aktivitet visade en ökning i hud och lamellvävnad jämfört med kontrollgruppen. Jämfört med kontrollgruppen var 11-b HSD-1 aktiviteten något förhöjd hos hästar med kronisk fång och mest förhöjd hos de akuta fånghästarna. En förhöjd aktivitet av 11-b HSD-1 leder troligtvis till lokalt förhöjda kortisolnivåer i hovens lameller (Johnson *et al.*, 2004b).

Vaskulära effekter av glukokortikoider

Glukokortikoider ökar uttrycket för receptorer som påverkar vasokonstriktion och nedreglerar vasodilatoriska effekter och har då potential till att förändra den cirkulerande blodvolymen.

Glukokortikoider reducerar även uttrycket av kalciumaktiverade kaliumkanalproteiner i vaskulära glatta muskelceller vilket leder till ett ökat vaskulärt motstånd då dessa kaliumkanalproteiner är förenade med vasorelaxation.

Inom en veckas behandling med dexametason eller triamcinolon acetonid ses en tydlig påverkan på uttrycket av jonkanaler i cellmembranen i kärlens glatta muskulatur så att förhöjd vasospasticitet är märkbar. Vasospasticitet som potentieras av glukokortikoider kan öka risken för fångutveckling under samvaro av andra riskfaktorer (Johnson *et al.*, 2002).

Glukokortikoider påverkar även indirekt genom att orsaka insulinresistens som i sin tur är associerat till en försämrad lokal produktion av vasodilatorn kväveoxid (NO). En dylik lokal minskning av NO kan teoretiskt orsaka ett försämrat blodflöde till hoven. Regleringen av det digitala blodflödet kontrolleras dock inte av endast vasodilatorer utan även av vasokonstriktorer som endotelin-1. I en råttmodell såg man en ökad insulinsekretion vid behandling med glukokortikoider (Sood & Ismail-Beigi 2010) vilket man kan associera ökade koncentrationer av just denna vasokonstriktor (Cornelisse & Robinson 2013).

Betametason samt hydrokortison verkar genom att förstärka effekten av vasokonstriktion på de stora digitala kärlen via katekolaminerna adrenalin, noradrenalin samt serotonin (Johnson *et al.*, 2004a). Administrering av glukokortikoider potentierar även effekten av α_1 -adrenoreceptor agonisten fenylefrin genom att reducera blodflödet i huden. Höga plasmakoncentrationer av kortikosteroider kan därför predisponera för att hästen får kraftig perifer vasokonstriktion samt digital vasospasm. Det kan då teoretiskt leda till en försämrad tillförsel av glukos till den lamellära vävnaden som har ett högt glukosbehov, men även sämre syretillförsel samt ökad risk för ödembildning (Bailey 2010). Vid *in vitro* studier på isolerade små friska laminära vener från häst undersöktes huruvida kortisol och insulin påverkade kontraktiliteten på venerna. Pre-inkubering med kortisol förbättrade den maximala responsen till serotonin och noradrenalin, men minskade responsen till endotelin-1. Responsen till fenylefrin var oförändrat. Pre-inkubering med insulin minskade responsen till fenylefrin och minskade den endotelin-1 medierade venokonstriktionen. Insulin hade dock inga effekter på noradrenalin eller serotonin medierad venokonstriktion. Dessa resultat tyder på att hormoner som är involverade i kontrollen av den glykemiska statusen sannolikt har effekter *in vivo* på reaktiviteten av laminära vener till vasokonstriktorer. Dessa mekanismer kan vara viktiga i sambandet mellan insulinresistens, glukokortikoider och fång (Keen *et al.*, 2012).

Glukokortikoider och insulin

Insulinresistens definieras som ett minskat upptag av glukos i skelettmuskulatur, fettceller och i levern, antingen genom reducerad produktion av insulin, reducerad effekt av insulin på receptornivå och translokaliseringen av glukostransportproteiner (Beck-Nielsen 2002). Förhöjda insulinkoncentrationer och insulinresistens är associerade med fång. Fång kan induceras via infusion av en hög dos insulin på hästar och ponnyer (Asplin *et al.* 2007; DeLaat *et al.*, 2010). Vid stressfyllda situationer kan serumnivån av endogena glukokortikoider öka vilket ger ökad tillgång på fri energi i form av fettsyror och glukos. Den

ökade nivån av blodglukos resulterar i höjda serumnivåer av insulin som med tiden kan följas av insulinresistens. Hos häst får man liknande effekter vid administrering av syntetiska glukokortikoider (Cornelisse & Robinson 2013). Behandling med glukokortikoider kan orsaka en relativt snabb ökning av insulinproduktionen till en början genom att stimulera glukoneogenesen och på så sätt höja nivåerna av glukos i plasma. Vid en längre tids behandling drabbas hästen oftast av insulinresistens genom att fosforyleringen av glykogen syntas kinas 3 och därmed dess aktiva form i skelettmuskulatur försämras. En annan mekanism som också påverkar ett minskat glukosupptag i skelettmuskulatur är inhibering av translokationen av glukotransportören GLUT4 till plasmamembranet som svar på insulin (Wattle & Politt 2004). Fem hästar på ca 400 kg administrerades med 0.2 mg/kg triamcinolon acetonid vardera intramuskulärt. Den rekommenderade maximala dosen är 0.05 mg/kg. I samband med detta observerades förlängd hyperglykemi och hyperinsulinemi som varade i mer än 150 timmar. Hästarna observerades i upp till 14 månader efter försöket och även om ingen av de utvecklade fång så utvecklade fyra av de fem hästarna tydliga foderränder på hovarna (French *et al.*, 2000).

Derma och epiderma effekter av glukokortikoider

Glukokortikoider kan förändra proliferationen och differentierings egenskaper av både keratinocyter och fibroblaster vilket kan resultera i en förtunning av epidermis och en minskad kollagensyntes samt inhibera fibroblast tillväxt (Ekfalck *et al.*, 1991). Denna process kan leda till ett försvagat matrix som leder till hudatrofi och en försämrad sårhelning. Förändringar i den epiderma strukturen samt i de mekaniska egenskaperna hos kollagen kan teoretiskt leda till dermo-epidermal separation, uttänjning och eventuell sönderslitning av lameller, följt av inflammation och lägesförändring av den distala falangen (Obel 1948, Wattle & Politt 2004).

Glukos är den huvudsakliga energikällan för de flesta eukaryotiska cellerna och måste transporteras via olika glukos transportproteiner, till exempel GLUT1 och GLUT3 som huvudsakligen lokaliseras i plasmamembranet. Dessa transportproteiner är insulin-oberoende samt anses vara ansvariga för den basala glukotransporten. Uttrycket av GLUT1 i epidermis är nedreglerad vid höga glukosnivåer och uppreglerad vid låga glukosnivåer samt verkar påverkas av keratinocyternas differentiering. Administrering av glukokortikoider påverkar proliferationen av keratinocyter (Spravchikov *et al.*, 2001). Hovens keratinocyter har ett högt glukosbehov och därför är det troligt att otillräcklig tillförsel av glukos till keratinocyterna gör att de inte kan upprätthålla sin normala funktion, exempelvis, vidhäftningen till basalmembranet via hemidesmosomer. Försämrad vidhäftning mellan epiderma basaller, basalmembranet och lamelläderhuden har visats både på spontant- och experimentellt insjuknade fånghästar (Pollitt 1998, Wattle 2000).

Glukokortikoiders samband med fång

I litteraturen finns det bara enstaka hästar rapporterade där utvecklandet av fång eventuellt kan kopplas samman med kortisonbehandling. Av 216 hästar som under en 5-årsperiod kom in till en engelsk hästklinik var det 4 som utvecklade fång i nära anslutning till att de injicerats med kortison (Cripps and Eustace 1999). Av 25 hästar med kända misstänkta ”primärsaker” till fånganfallet, som behandlades för akut fång i Texas under ett år i början av 1990-talet,

hade 8 kolik, 8 överutfodrings med kraftfoder, 3 fått fång på betet, 1 hade lunginflammation, 2 överbelastningsfång och 3 fick fång i nära anslutning till kortisoninjektion (Slater *et al.* 1995). I studier med totalt 312 hästar av varierande ras i USA som på klinik injicerats intraartikulärt med olika kortikosteroider, i samband med behandling av aseptiska artriter har inga sidoeffekter som fång rapporterats. (Houdeshell 1969; Swanstrom & Dawson 1974; Vernimb *et al.*, 1977). Ingen av 12 hästar, där skada på ledbrosket inducerades kirurgiskt, medelst osteotom, under allmän narkos och som därefter behandlades med kortison intraartikulärt kirurgisk osteotom fick fång (Frisbie *et al.*, 1997). Ingen av 148 hästar med strålbenshälta som under 10-års period på en klinik behandlades intrabursal med kortison fick fång (Verschooten *et al.*, 1991).

Av ytterligare 2205 hästar som behandlats intraartikulärt med triamcinolon acetonid (TMC) var det 2 hästar som drabbades av fång inom en vecka. Men, dessa båda hästar hade tidigare haft fång vilket förmodligen ökade risken för utvecklandet av sjukdomen under behandlingen med TMC (McCluskey 2004; Bathe 2007). Inga fånganfall har heller rapporterats bland 14 hästar som behandlades i 9 dagar med 1 mg/kg dexametason per dag (Tumas *et al.*, 1994) eller fem hästar som behandlades med TMC med en totaldos av 80 mg (French *et al.*, 2000).

Doser med totalgiva av TMC långt över 80 mg anses dock förhöja risken för fång under några dagar till veckor efter administreringen. En fransk dressyrhäst som behandlades med 80 mg i respektive tarsus plus 20 mg dexametason intramuskulärt utvecklade svår fång inom en kort tid efteråt (Dutton 2007) och ett fullblodssto behandlades med 20 mg TMC dagligen, tio dagar i följd, utvecklade fång inom tre veckor (Ryu *et al.*, 2004).

Triamcinolon acetonid och dexametason är två potenta glukokortikoider som vid behandling verkar medföra en större risk för att utveckla fång än vad lågpotenta glukokortikoider som prednisolon och prednison verkar göra (Johnson *et al.*, 2004a). Triamcinolon acetonid används inom veterinärmedicin för att behandla olika sjukdomstillstånd och administreras generellt intramuskulärt eller intrasynovialt (French *et al.*, 2000). Både kortison och prednison är så kallade pro-drugs vilket innebär att de är inaktiva tills de konverteras till hydrokortison respektive prednisolon som är dess aktiva form. Dexametason används för att behandla autoimmuna sjukdomar men även vid dexametasonhämningstest vid utredning av Cushings sjukdom (Rang *et al.*, 2012).

Trots att det inte gått att tydliggöra att samband mellan glukokortikoid behandling och fång kan man starkt misstänka att förhöjda kortisonnivåer är en riskfaktor för sjukdomens utveckling. PPID hästar har både kronisk förhöjda nivåer av endogena glukokortikoider och ökad risk att utveckla fång (Schott 2002).

DISKUSSION

Glukokortikoider var under 1960-, 70 och delar av 80-talet ett förstahandsval vid medicinsk behandling av fång. Veterinärer injicerade till och med kortison lokalt, i höga doser, i de digitala artärerna vid fång (Roberts 1965). Glukokortikoider hävdades senare i det närmaste vara kontraindicerat vid behandling av fång då några fall av sjukdomen upptäcktes i samband med, eller en kort tid efter, behandling med glukokortikoider (Eustace & Redden 1990).

Teoretiskt sett så finns det som nämnts en rad effekter av glukokortikoider som skulle kunna bidra till fångutveckling. Kortisonets effekter på kärltonus är en aspekt då ett reducerat digitalt blodflöde samt ischemi historiskt sett varit faktorer som ansetts bidra till fångsjukdomens utveckling. Även en av kortisonbehandling uppkommen insulinresistens kan bidra till ett reducerat blodflöde till hoven. Insulinresistens är även kopplat till fetma och hästar med ekvint metabolt syndrom har en ökad risk för att utveckla fång. Det är viktigt att beakta dessa effekter när man behöver behandla en häst med kortisonpreparat då antalet sammanfallande riskfaktorer ökar risken för utvecklandet av fång.

Utifrån den forskning som finns idag är det trots de uppräknade effekterna av kortison svårt att fastställa att glukokortikoidbehandling ensam leder till fångutveckling. Höga kortisongivor till friska hästar har ju inte lett till att de insjuknat i fång (French *et al.*, 2000). Det är snarare så att glukokortikoidbehandlingen måste sammanfalla med andra riskfaktorer för att sjukdomen skall uppstå. Det krävs därför mer forskning inom området för att kunna säkerställa dess samband (Wattle & Politt 2004). Däremot finns det fall då hästar har blivit behandlade med doser av kortison på klinik långt över de rekommenderade doserna och sedan utvecklat fång i nära anslutning till behandlingen (Ryu *et al.*, 2004; Dutton 2007). I dessa två specifika fall kan det teoretiskt vara just dosen som är en avgörande faktor då inga andra uppenbara riskfaktorer kunde påvisas i samband med behandlingen. Men, ingen av dessa författare har beskrivit exempelvis hästarnas tarmflora som är en annan känd riskfaktor vid insjuknande i fång.

Inför en kortisonbehandling skall andra riskfaktorer som till exempel om hästen är överviktig, om den har haft sjukdomen tidigare eller om individen är predisponerad för att utveckla insulinresistens vägas in. Dessa riskfaktorer kan annars öka risken med behandlingen. Om patienten redan lider av en insulinresistens så skulle en glukokortikoidbehandling kunna leda till att insulinresistensen ökar till en sådan grad att hästen utvecklar fång till följd av behandlingen. Samma sak gäller PPID hästar med endogent förhöjda plasmakortisolnivåer.

Min slutsats är, då man inte har kunnat framkalla fång experimentellt med kortisonpreparat kan man anta att det är frånvaron av de andra riskfaktorerna som då bidragit till att sjukdomen inte utvecklats. Det måste troligen till en samverkan av flera riskfaktorer för att sjukdomen skall uppstå om det inte finns en enskild faktor som kolit, metrit i samband med kvarbliven efterbörd eller överintag av specifika kolhydrater med i anamnesen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Asplin, K. E., Sillence, M. N., Pollitt, C. C. & McGowan, C. M. (2007). Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Australian Veterinary Journal*, 174, 530-535
- Bathe, A. P. (2007). The corticosteroid laminitis story: 3, The clinician's viewpoint. *Equine Veterinary Journal*, 39 (1), 12-13
- Bailey, S. R. (2010). Corticosteroid-Associated Laminitis. *Vet Clin Equine*, 26, 277-285
- Beck-Nielsen, H. (2002). Insulin resistance: Organ manifestations and cellular mechanisms. *Ugeskr Laeger*, 164, 2130-2135
- Cripps, P. J. & Eustace, R. A. (1999). Factors involved in the prognosis of equine laminitis in the UK. *Equine Veterinary Journal*, 31 (5), 433-442
- Coutinho, A. E. & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335, 2-13
- Cornelisse, C. J. & Robinson, N. E. (2013). Glucocorticoid therapy and the risk of equine laminitis. *Equine Veterinary Education*, 25 (1), pp 39–46.
- Dutton, H. (2007). The corticosteroid laminitis story: 1. Duty of care. *Equine Veterinary Journal*, 39 (1), 5-6
- De Laat, M. A., McGowan, C. M., Sillence, M. N. & Pollitt, C. C. (2010). Equine laminitis: Induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 42, 129-135
- Eckfalck A., Jones, B. & Obel, N. (1991). Possible importance for laminitis research of recent studies on substances influencing the differentiation of cultured keratinocytes. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 38, 721-727.
- Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Trotter, G. W., Powers, B. E., Walton, R. M. & McIlwraith, C. W. (1997). Effects of triamcinolone acetonide on an in vivo equine osteochondral fragment exercise model. *Equine Veterinary Journal*, 29 (5), 349-359
- French, K., Pollitt, C. C. & Pass, M. A. (2000). Pharmacokinetics and metabolic effects of triamcinolone acetonide and their possible relationships to glucocorticoid-induced laminitis in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23 (5), 287–292.
- Hood, DM. (1999). The pathophysiology of developmental and acute laminitis. *Vet Clin North Am (Equine Pract)*, 15, 321-343.
- Houdeshell, J. W. (1969). Field trials of a new long-acting corticosteroid in the treatment of equine arthropathies. *Veterinary Medicine Small Animal Clinician*, 64, 782-784
- Johnson, P. J., Slight, S. H., Ganjam, V. K. & Kreeger, J. M. (2002). Glucocorticoids and laminitis in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 18 (2), 219–236.

- Johnson, P. J., Messer, N. T., Slight, S. H., Wiedmeyer, C., Buff, P. & Ganjam, V. K. (2004)a. Endocrinopathic laminitis in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 3 (1), 45–56.
- Johnson, P. J., Ganjam, V. K., Slight, S. H., Kreeger, M. J. & Messer, T. N. (2004)b. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in equine laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 36 (1), 41-45.
- Keen, J. A., McGorum, B. C., Hillier, C. & Nally, J. E. (2012). Short-term incubation of equine laminar veins with cortisol and insulin alters contractility *in vitro*: possible implications for the pathogenesis of equine laminitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36, 382-388.
- McCluskey, M. J. & Kavenagh, P. B. (2004). Clinical use of triamcinolone acetonide in the horse (205 cases) and the incidence of glucocorticoid-induced laminitis associated with its use. *Equine Veterinary Education*, 16 (2), 86-89.
- Obel, N. (1948). *Studies on the histopathology of acute laminitis*. Almqvist & Wiksells boktryckeri AB. Uppsala 1948.
- Pass, M. A., Pollitt, S. & Pollitt, C. C. (1998). Decreased glucose metabolism causes separation of hoof lamellae *in vitro*: A trigger for laminitis? *Equine Veterinary Journal*, 26, 133-138.
- Ryu, S-H., Kim, B-S., Lee, C-W., Yoon, J. & Lee, Y. L. (2004). Glucocorticoid-induced laminitis with hepatopathy in a Thoroughbred filly. *Journal of Veterinary Science*, 5 (3), 271-274.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. & Henderson, G. (2012). The pituitary and the adrenal cortex, *Rang and Dale's Pharmacology*. Seventh edition. London: Elsevier Churchill Livingstone, 400-408.
- Schott, H. C. (2002). Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *The Veterinary Clinics, Equine Practice*, 18, 237-270.
- Sjaastad, Ö. V., Hove, K. & Sand, O. (2003) The endocrine system, *Physiology of domestic animals*. Second edition. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 243-248.
- Slater, M. R., Hood, DM. & Carter, G. K. (1995). Descriptive epidemiological study of equine laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 27 (5), 364-367.
- Sood, A. & Ismail-Beigi, F. (2010). Effect of dexamethasone on insulin secretion: Examination of some underlying mechanisms. *Endocrine Practice*, 16, 1-24.
- Spravchikov, N., Sizyakov, G., Gartsbein, M., Accili, D., Tennenbaum, T. & Wertheimer, E. (2001). Glucose effects on skin keratinocytes: Implications for diabetes skin complications. *Diabetes*, 50, 1627-1635.
- Swanstrom, O. G. & Dawson, H. A. (1974). Intra-articular betasone and depomedrol: A comparative study. *Proc. Am. Ass. Equine Practnrs.*, 20, 249-254.
- Tumas, D. B., Hines, M. T., Perryman, L. E., Davis, W. C. & McGuire, T. C. (1994). Corticosteroid immunosuppression and monoclonal antibody-mediated CD5 T

lymphocyte depletion in normal and equine infectious anaemia virus-carrier horses. *Journal of General Virology*, 75, 959-968.

Vernimb, G. D., van Hoose, L. M. & Hennessey, P. W. (1977). Onset and duration of corticosteroid effect after injection of Betasone for treating equine arthropathies. Results of laboratory and clinical studies. *Veterinary medicine, small animal clinician*, 72, 241-244.

Verschooten, F., Desmet, P., Peremans, K. & Picavet, T. (1990). Navicular disease in the horse: The effect of controlled intra-bursal corticosteroid injection. *Journal of Equine Veterinary Science*, 10, 316-320.

Wattle, O. & Pollitt, C. C. (2004). Lamellar metabolism. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 3 (1), 22-33.

Zachary, J. F. & McGavin M. D. (2012). Pathology of organ systems: The integument, *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Fifth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 1075-1076