

Insulinkänslighet och insulinsignalering efter viktminskning hos hästar med metabolt syndrom – en möjlighet att förstå mekanismerna bakom insulinresistens och fång

Projektnummer: H1347212

Johan Bröjer, kliniska vetenskaper, SLU

Bakgrund

Ekvint metabolt syndrom (EMS) är ett sjukdomskomplex som används för att beskriva hästar med endokrina och metabola avvikelser, vilka medför en ökad risk för följsjukdomar såsom fång. EMS karaktäriseras av generell eller regional fetma, insulinresistens, rubbningar i glukos- och fettmetabolismen samt klinisk eller subklinisk fång¹. Senare tids forskning har visat att EMS är vanligt förekommande i hästpopulationen och att insulinresistens är en viktig faktor för uppkomsten av fång².

Insulinsignalering och koppling till insulinresistens

Insulinkänslig vävnad (ffa skelettmuskulatur och fettväv) uttrycker insulinreceptorer på cellytan, vilket gör att denna vävnad kan reglera sin ämnesomsättning via en specifik intracellulär insulinsignaleringskaskad. Insulinsignaleringsystemet koordinerar bland annat ämnesomsättningen av glukos, protein och fett. Signaleringen startar genom att insulin binder till insulinreceptorn (IR) på cellytan varvid PI 3-kinas (Phosphatidylinositol 3-kinas) aktiveras genom IRS (insulinreceptorsubstrat)³. PI 3-kinas är ett nyckelenzym i signaleringskaskaden för ämnesomsättningen av glukos, och enzymet aktiverar flera signaleringsvägar. Ett centralt enzym längre ner i PI 3-kinas-kaskaden är Akt (proteinkinase B)⁴. Akt har en viktig roll i styrningen av cellens upptag av glukos från blodet genom att aktivera AS160, som ser till att proteiner som sköter glukostransporten från blodet in till cellen når cellytan⁵. Vid insulinresistens uppstår defekter i insulinsignaleringen. Hos människa sitter defekten i insulinsignaleringen inte vid insulinreceptorn, utan på olika nivåer i den efterföljande insulinsignaleringskaskaden⁴. Insulinsignaleringen har studerats ingående hos människa och laboratoriedjur, och är i dag ett mycket viktigt forskningsområde vid studier av diabetes typ II hos människa. Var defekten i insulinsignaleringen är lokaliserad hos hästar med EMS, och vilka ytterligare faktorer som kan påverka denna, är inte tidigare undersökt. Genom att studera var defekten i insulinsignaleringen uppstår hos hästar med IR, kan unik kunskap erhållas, som på sikt kan ge oss en möjlighet att förebygga och behandla insulinresistens hos häst.

Hyperinsulinemi postprandiellt

För att blodglukoshomeostasen skall kunna upprätthållas vid IR kompenserar pankreas β -celler vävnadens låga insulinkänslighet genom att frisätta mer insulin till blodet, vilket leder till hyperinsulinemi (förhöjda insulinkoncentrationer i blod) postprandiellt (efter utfodring)⁶. Hos människa leder denna kompensation till uttröttnings av pankreas β -celler varvid dekompenenserad IR och senare diabetes mellitus (DM) typ 2 utvecklas⁷. Hästens β -celler har däremot en mycket bra förmåga att till fullo kompensera för IR över mycket lång tid. Hästen utvecklar därför mycket sällan DM typ 2.

Den postprandiella hyperinsulinemin, orsakad av β -cellernas kompensation för IR, leder däremot ofta till att hästen utvecklar fång. Det finns åtskilliga studier som visar på koppling mellan uttalad hyperinsulinemi och fång hos häst⁸⁻¹¹. Att närmare studera relationen mellan

graden av IR och β -cellerna kompenserade svar i form av postprandiell hyperinsulinemi ökar förståelsen för hur IR leder till utveckling av fång. Det postprandiella β -cellssvaret kan studeras med en oral sockertoleranstest (OST).

Fetma hos häst

Fetma är en viktig komponent av sjukdomskomplexet EMS¹². En central fråga är om det är fetman i sig som är det primära problemet eller om fetman är sekundär till andra metabola eller inflammatoriska förändringar. Hyperinsulinemi kan inducera fetma genom insulinets anabola effekt på fettmetabolismen och bidra till att hästen är lättfödd – så kallad ”easy keeper”¹³. Hästar med en sådan fenotyp blir lätt överviktiga eller feta, även med begränsad tillgång till bete och grovfoder¹⁴. I en studie där man inducerat fetma hos häst med höga kraftfodergivor, kunde insulinresistens hos hästarna endast påvisas så länge de utfodrades med kraftfoder. När hästarna väl blivit feta och utfodrades för att underhålla fetman, normaliserades insulinkänsligheten mycket snabbt¹⁵.

Behandling och skötsel av hästar med EMS:

Medicinsk behandling av hästar med EMS har visat sig vara verkningslöst när det gäller att förbättra insulinkänsligheten¹⁶. I sammanhanget är det viktigt att poängtera att behandlingsstrategierna utgått från att häst och människa har samma sjukdomspatogenes vid uppkomst av IR. Det är emellertid mer sannolikt att patogenesiserna skiljer sig åt. Dagens behandlingsstrategier för hästar med EMS går ut på att minska hästens övervikt och att minska det postprandiella insulinssvaret genom utfodring av fodermedel med låga halter stärkelse och lättlösliga kolhydrater (*water soluble carbohydrates (WSC)*)^{1,17}. Hur mycket insulinkänsligheten förbättrats efter minskad fetma hos patienter med EMS är i nuläget okänt.

Mål med studien

Forskningsstudien syftar till följande:

- Att karaktärisera hästar med diagnosticerad EMS med avseende på insulinresistens, postprandiell hyperinsulinemi och insulinsignalering.
- Att öka förståelsen för hur defekter i insulinsignaleringen hos hästar med EMS leder till insulinresistens och hyperinsulinemi.
- Att studera hur viktreduktion påverkar insulinkänslighet hos hästar med diagnosticerad EMS.
- Att studera om viktreduktion är en tillräcklig åtgärd för att uppnå en beständigt förbättrad insulinkänslighet hos hästar med IR och EMS.

Material och metoder

Hästar

Under 2014 – 2015 kontrollerades inkommande specialremitter för insulinanalyser efter OST utförda vid Klinisk kemiska laboratoriet vid Universitetsdjursjukhuset (UDS), Uppsala. Djurägarna till hästar där insulinkoncentrationen varit > 1000 ng/L 60 – 90 minuter efter att glukossirapen administrerats och som enligt remissen haft lokal eller regional fetma kontaktades om de befann sig inom en radie av 20 mil från Uppsala. Deras häst erbjöds vara med i studien om hästen uppfyllde studiens inklusionskriterier.

Inklusionskriterier för studien var generell fetma (*Body condition score*; $BCS \geq 7$, skala 1 – 9)¹⁸ och/eller regional fetma (*Cresty neck score*; $CNS \geq 3$, skala 0 – 5)¹⁹ samt att hästen diagnosticerades med EMS vid en uppföljande undersökning vid SLU. Exkluderande faktorer

var om hästen visade tecken på smärta, kliniska tecken på akut fång, om hästen medicinerades för annan typ av sjukdom eller om hästen testade positivt för hypofysär pars intermedia dysfunktion (PPID). Dessutom skulle hästen och dess ägare kunna följa studiens riktlinjer avseende utfodring och motion.

Tjugo hästar med EMS (16 ston och 4 valacker; ålder $13,9 \pm 4,6$ år) uppfyllde studiens inklusionskriterier utan att samtidigt exkluderas (Tabell 1). Fång hade tidigare diagnostiserats hos 16 av hästarna. Av hästarna med EMS var 10 islandshästar, 2 fjordhästar, 2 shetlandspionyer, 1 welshponny, 1 svenskt halvblod och 4 korsningsponnyer.

Kontrollhästarna utgjordes av 5 gotlandsruss och 5 islandshästar (2 ston och 8 valacker; ålder $7,8 \pm 3,3$ år), ägda av Hästnäringens riksanläggning, Wången.

Studiedesign

Försöket är godkänt av Uppsala djurförsöksetiska nämnd, diarienummer C19/14.

Delstudie 1:

Delstudie 1 syftade till att undersöka om det föreligger defekter i insulinsignaleringen hos hästar med EMS samt att karaktärisera dessa hästars IR och postprandiella hyperinsulinemi (β -cellssvar). Tjugo hästar diagnostiserade med EMS jämfördes mot 10 kontrollhästar. För att studera hur insulinsignaleringen i muskulaturen uppreglerades från minimal aktivering (fasteförhållanden) till maximal aktivering togs muskelbiopsier före och efter en euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC), vilket är en kvantitativ diagnostisk metod för IR.

Delstudie 2:

Delstudie 2 syftade till att utvärdera om reduktion av generell fetma och/eller regionala fettdepåer hos 20 hästar med EMS förbättrade hästarnas insulinkänslighet och minskade deras postprandiella insulinsvar.

Studieupplägg:

Hästarna med EMS undersöktes vid UDS hästklinik, SLU, Uppsala. Vid ankomst till kliniken vägdes hästarna. De stallades upp i en separat avdelning under minst 4 dagar. Underlaget i boxarna bestod av kutterspån eller papper. Under hela vistelsen hade hästarna fri tillgång till vatten. De fodrades med samma foder enligt de rutiner som användes i deras ordinarie stallmiljö. Ett minimum av två dagar användes för att låta hästarna acklimatisera sig till stallmiljön vid UDS. Sedan utfördes ett OST²⁰ och efter ytterligare 1 – 2 dagar utfördes en EHC. Muskelbiopsier för studier av insulinsignaleringen togs före och omedelbart efter EHCn. Hästarna generella och regionala fettansättning bedömdes genom BCS¹⁸ och CNS¹⁹. Dessutom utfördes mätningar av hals-, bröstorg- och bukumfång. Hästarna gick sedan tillbaka till sin hemmiljö. Hästarnas grovfoder analyserades avseende näringsinnehåll och andel lättlösliga kolhydrater, WSC. Varje häst erhöll en individuell foderstat anpassad för viktreduktion (75% av sitt energibehov) med ett lågt innehåll av WSC (< 10% av torrsubstansen). Hästarna fick inte gå på bete under försökets gång. Motionen för hästarna förblev oförändrad jämfört med tiden innan försöket. Efter cirka ett år upprepades samtliga undersökningar förutom muskelbiopsierna i samband med den uppföljande EHCn. Inför de uppföljande undersökningarna stod samtliga hästar på en foderstat under 2 månader beräknad för underhåll och ej för viktreduktion.

Kontrollhästarna undersöktes i sin hemmiljö vid Wången med ett OST och 1 – 2 dagar senare med en EHC. Muskelbiopsier för studier av insulinsignaleringen togs före och omedelbart efter

EHCn. Hästarna generella och regionala fettansättning bedömdes genom BCS¹⁸ respektive CNS¹⁹.

Oralt sockertoleranstest (OST)

Dagen innan OST förbereddes hästarna genom att en permanentkateter (Intranule, 2.0 x 105mm. Vygon, Ecouen, Frankrike) placerades i en av jugularvenerna. Kanyllläggningen gjordes under aseptiska förhållanden, 30 minuter efter det att topikal lokalanestetika (EMLA, AstraZenica AB, Södertälje, Sverige) applicerats på huden. Hästarna undanhölls foder 12 timmar innan provtagningen startade. OST utfördes i enlighet med vad som beskrivits tidigare²⁰. Fasteblodprov avseende glukos och insulin togs 5 minuter innan start av OSTn. Glukossirap (Dansukker glykossirap, Nordic Sugar A/S, Köpenhamn, Danmark) administrerades per oralt med en dos av 0,2 ml/kg. Upprepade blodprov togs vid 30, 60, 90, 120, 150 och 180 minuter. Blodprovsrör innehållande litiumheparin som antikoagulantia användes. Blodproven centrifugerades (2700 x g under 10 minuter) och supernatanten överfördes till eppendorfrör för att sedan frysas och förvaras i -80°C fram tills att analys av plasmaglukos och plasmainsulin utfördes.

Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (EHC)

Hästarna förberedes dagen innan EHCn genom att ytterligare en permanentkateter placerades i den andra jugularvenen, enligt samma procedur som beskrivs ovan. Hästarna undanhölls foder 12 timmar innan provtagningen startade.

Under EHCn utfördes en 180 minuters kontinuerlig infusion med humant insulin (Humulin Regular, 100 IE/ml, Eli Lilly Sweden AB, Solna, Sverige) tillsammans med en kontinuerlig infusion med 50% glukoslösning (Glucose Fresenius Kabi 500 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sverige). Insulinet spädes i steril natriumklorid (0,9% natriumklorid, Fresenius Kabi) tillsammans med 5 ml endogent blod till en volym av 500 ml. Insulinlösningen infunderades med en konstant hastighet av 3 mU/kg/min, medan glukoslösningen infunderades med en varierad hastighet. Genom att justera hastigheten på glukosinfusionen kunde blodglukoskoncentrationen hållas stabil på en euglykemisk nivå (5 mmol/L). Blodprover togs var 5:e minut för kontroll av blodglukoskoncentrationen med hjälp av två snabbanalyserande glukometrar (Accu-Check Aviva, Roche Diagnostics Scandinavia AB, Bromma, Sverige). Om värdet avvek > 0,2 mmol från euglykemi justerades hastigheten på glukosinfusionen.

Blodproven aspirerades från den permanentkanyl som inte användes till infusionerna. Blodprovsrör innehållande litiumheparin som antikoagulantia användes. Blodprover för senare analys av plasmaglukos och plasmainsulin togs 10, 5 och 1 minut innan den kontinuerliga infusionen påbörjades. Under EHCn togs prover för analys av plasmainsulin var 20:e minut och för plasmaglukos var 10:e minut. Proven centrifugerades (2700 x g under 10 minuter) och supernatanten överfördes till eppendorfrör för att sedan frysas och förvaras i -80°C tills att analys av plasmaglukos och plasmainsulin utfördes.

Vid en EHC skapas ett tillstånd av artificiell hyperinsulinemi med en samtidig euglykemi. De första 120 minuterna anses vara en inställningsperiod. Därefter erhålls ett *steady state*, då det tillförda exogena insulinet hämmat den endogena glukosproduktionen. Den totala mängden infunderad glukos motsvarar den mängd som maximalt kan tas upp av den insulinkänsliga vävnaden (skelettmuskulatur och fettväv). Detta innebär att glukosflödet under *steady state* kan användas för att kvantifiera insulinkänsligheten hos individen. Det genomsnittliga glukosflödet för de sista 60 minuterna benämns som M-värdet eller uttryckt i relation till insulinkoncentrationen i plasma som M/I. Beräkningarna utfördes i enlighet med en tidigare publicerade studie av forskargruppen²¹.

Muskelbiopsier och analys av signaleringsproteiner

Muskelbiopsier togs standardiserat i gluteusmuskulaturen före och omedelbart efter EHCn²². Biopsierna togs aseptiskt efter det att huden lokalbedövats med EMLA topikalt samt genom subkutan injektion med Carbocain (Carbocain, Astra Zeneca, Södertälje, Sverige). Biopsierna frystes omedelbart i flytande kväve och förvarades sedan frysta i -80°C fram till analys.

Homogenisering av muskelbiopsierna i buffertlösning utfördes i enlighet med tidigare beskrivna metoder²³. Efter centrifugering vid 10 000 x G under 20 minuter frystes supernatanten in i -80°C tills analys. Signaleringsproteinerna (totalt AS160, totalt Akt samt Akt Ser⁴⁷³) kvantifierades med ELISA (Human TBC1D4 Elisa kit, Scandinavian Medical Service, Helsingborg, Sweden samt Human Akt och Human Akt pS473 Elisa kit, Thermo Fischer Scientific, Stockholm, Sweden).

Analys av glukos, insulin, TG, fria fettsyror och WSC

Plasma insulin från OGT analyserades med en ELISA (Mercodia Equine Insulin ELISA, Mercodia AB, Uppsala Sweden) och plasma insulin från EHC analyserades med en human ELISA (Mercodia Insulin ELISA, Mercodia Ab, Uppsala Sweden). Glukos analyserades i samtliga plasmaprover enzymatiskt (YSI 2300 Stat Plus Analyzer, YSI Incorporated, Yellow Spring, Ohio). WSC analyserades med en enzymatisk-spektrofotometrisk metod²⁴ vid SLUs foderlaboratorium. Triglycerider och fria fettsyror analyserades vid klinisk kemi, UDS.

Resultat

Delstudie 1:

Hästarna med EMS hade signifikant högre BCS och CNS samt högre fastevärden för plasmaglukos och plasmainsulin jämfört med kontrollhästarna (Tabell 1). Det förelåg ingen skillnad i plasmatriglycerider eller fria fettsyror (NEFA) mellan de två grupperna. Hästarna med EMS hade generellt 5 – 6 gånger lägre insulinkänslighet jämfört med kontrollhästarna.

Tabell 1

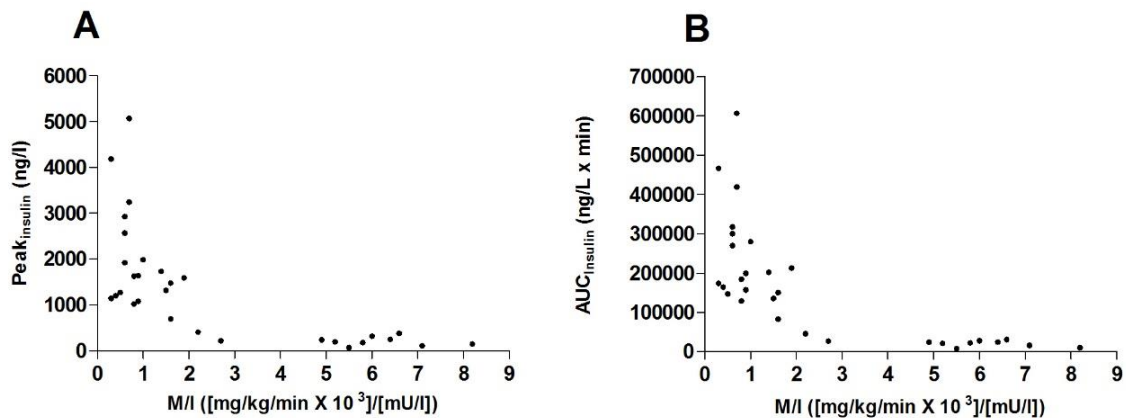
	EMS (n = 20)	Kontroll (n = 10)
Vikt och hull:		
Kroppsvikt (kg)	395 ± 117	346 ± 43
BCS (skala 1 – 9)	6,9 ± 1,1*	5,4 ± 0,4
CNS (skala 0 – 5)	3,7 ± 0,6*	2,3 ± 0,4
Fasteprøver:		
Plasmainsulin (ng/l)	340,7 ± 179,0*	38,2 ± 20,4
Plasmaglukos (mmol/l)	5,7 ± 0,4*	4,9 ± 0,3
Serumtriglycerider (mmol/L)	0,42 ± 0,19	0,35 ± 0,15
Serum NEFA (mmol/L)	0,34 ± 0,12	0,29 ± 0,11
Insulinkänslighet:		
M-värde (mg/kg/min)	0,7 ± 0,3*	3,2 ± 0,8
M/I ([mg/kg/min x 10 ³]/μIU/ml)	1,0 ± 0,5*	5,8 ± 1,5
OGT - postprandiell respons (β-cellrespons):		
Peak _{insulin} (ng/l)	1905 ± 1168*	209 ± 94
AUC _{insulin} (ng/l x min)	231932 ± 136802*	20847 ± 7662
AUC _{glukos} (mmol/l x min)	1273 ± 135*	1040 ± 94

BCS, body condition score; CNS, cresty neck score, NEFA, fria fettsyror; OGT, oral glukostoleranstest; AUC, area under postprandiella responskurvan; * signifikant skillnad mot kontrollhästar

Betacellssvaret var uppreglerat hos EMS hästarna som hade ett 9 – 11 gånger så kraftigt postprandiellt svar jämfört med kontrollhästarna. Det förelåg ett omvänt proportionellt förhållande mellan hästarnas postprandiella insulinsvar (β -cellssvar) och insulinkänslighet (Figur 1). Betacellresponsen kan uppskattas med OST²⁵. En djupare analys av dessa data visade att förhållandet var hyperbolt och kan skrivas enligt följande generella formel:

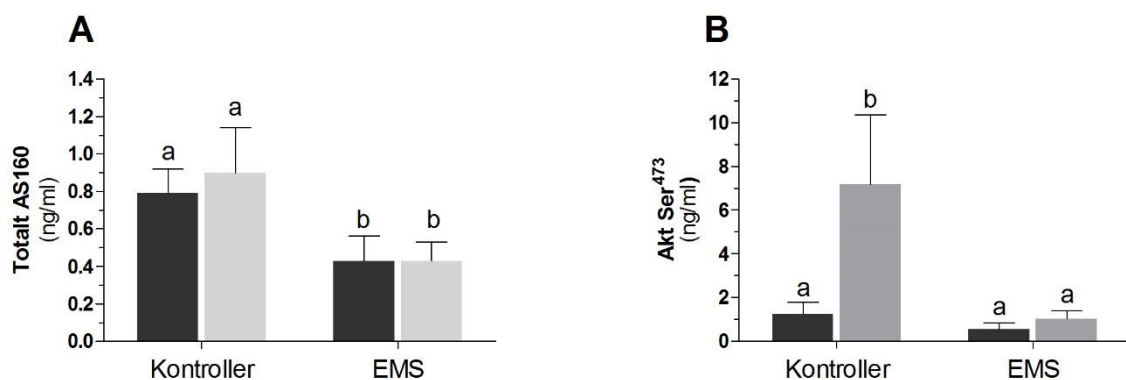
$$\beta\text{-cellrespons} = \text{konstant} * \frac{1}{\text{Insulinkänslighet}}$$

För vidare beskrivning och analys hänvisas till den publicerade artikeln²⁵.



Figur 1. Dataplottar som visar förhållandet mellan index för β -cellsrespons (beräknade från OGT) i förhållande till hästarnas insulinkänslighet: Peak_{insulin} (A), Area under kurvan (AUC_{insulin}) för insulinresponsen (B).

Insulinsignaleringen var påverkad hos hästarna med EMS i Akt/AS160 stimuleringen av translokeringen av GLUT-4. Jämfört med kontrollhästarna hade EMS hästarna hälften så mycket AS160 i skelettmuskulaturen (Figur 2). Mängden totalt Akt skilde sig inte åt mellan kontrollhästarna och EMS hästarna. EMS hästarna kunde inte aktivera sitt Akt genom fosforylering av Ser473, vilket kontrollhästarna kunde.



Figur 2. Stapeldiagram som visar förekomsten av AS160 (medelvärde \pm SD) (A) samt Akt Ser⁴⁷³ (medelvärde \pm SD) (B) i muskelhomogenat från muskelbiopsier tagna från gluteusmuskulaturen hos både friska kontrollhästar och hos hästar med EMS. De svarta staplarna representerar koncentrationen före insulinaktivering med EHC och de grå staplarna representerar koncentrationen efter insulinaktivering med EHC under 3 timmar. Staplar med olika bokstäver skiljer sig åt statistiskt (P < 0.05).

Delstudie 2:

Femton hästar var kvar under hela försöksperioden (viktnedkningsstudien) och dessa hästar följdes upp efter 1 år. Hästarnas vikt samt BCS och CNS hade då minskat signifikant. Insulinkänsligheten hade förbättrats men ingen säkerställd reduktion i det postprandiella insulinsvaret kunde påvisas (Tabell 2). Det förelåg inget linjärt samband mellan den procentuella viktne­d­gången och hästarnas procentuellt förbättrade insulinkänslighet, ($r^2 = 0,22$; $P = 0,07$). Ett svagt linjärt samband kunde däremot noteras mellan den procentuella förbättringen i BCS och hästarnas procentuellt förbättrade insulinkänslighet, ($r^2 = 0,29$; $P = 0,04$). Ett betydligt bättre linjärt samband förelåg mellan den procentuella förbättringen i CNS och hästarnas procentuellt förbättrade insulinkänslighet, ($r^2 = 0,63$; $P = 0,0004$). Motsvarande jämförelser för den procentuella förbättringen i $Peak_{insulin}$ var bara signifikant för relationen till den procentuella förbättringen i CNS ($r^2 = 0,46$; $P = 0,006$).

Tabell 2

	EMS-hästar före (n = 15)	EMS-hästar efter (n = 15)
Vikt och hull:		
Kroppsvikt (kg)	380 ± 118	355 ± 109*
BCS	7,2 ± 1,2	5,8 ± 1,1*
CNS	3,8 ± 0,6	3,3 ± 0,8*
Insulinkänslighet:		
M-värde (mg/kg/min)	0,7 ± 0,3	1,0 ± 0,5*
M/I ([mg/kg/min × 10 ³]/μIU/ml)	0,9 ± 0,6	1,9 ± 1,5*
OGT - postprandiell respons (β-cellsrespons):		
Peak _{insulin} (ng/l)	2326 ± 1607	1688 ± 1013
AUC _{insulin} (ng/l × min)	277081 ± 187568	195496 ± 126218
AUC _{glukos} (mmol/l × min)	1239 ± 144	1250 ± 152

BCS, body condition score; CNS, cresty neck score; OGT, oral glukostoleranstest; AUC, area under postprandiella responskurvan; * signifikant skillnad mot värdena innan viktreduktion.

Diskussion

Trots att forskarteamet hade täta kontakter med djurägarna (varje månad) och justerade hästarnas foderstater kontinuerligt så var viktne­d­gången begränsad till i medeltal 7 %. Några hästar hade oförändrad vikt under försökets gång. Orsaken till detta kan vara att en del hästar var refraktära i sitt svar på minskad utfodring. En annan orsak kan vara att hästägarna inte tillfullo följt de rekommendationer de fått när det gäller utfodringen, utan utfodrat hästarna för mycket. Intressant i sammanhanget är att samtliga djurägare uppfattat det som att deras hästar hade gått ner mycket i vikt. En sådan uppfattning kan ha lett till att de hårda utfodringsrekommendationerna för viktnedknin­g inte följts, eftersom djurägaren upplevt det som att hästen ändå gått ner i vikt.

Trots att insulinkänsligheten, uttryckt som M/I, förbättrades i medeltal med mer än 100 % så var den absoluta förbättringen inte större än att hästarna fortfarande betecknades som kraftigt insulinresistenta. Minskning av de lokala fettdepåerna i nacken hade en större påverkan på förbättringen av hästarnas insulinkänslighet än den generella fetman. Detta fynd är intressant eftersom det länge har spekulerats i att det lokala fett­et skulle ha en större påverkan på EMS hästarnas insulinkänslighet än den generella fetman^{12,26}.

Graden av insulinkänslighet och nivån på pankreas β -cellssvar (den postprandiella insulinresponsen) är starkt sammanlänkade. Förhållandet är icke linjärt^{25,27}. Det betyder att när insulinkänsligheten minskar i början av sjukdomsprocessen så uppregleras inte β -cellssvaret mer än marginellt (begränsat insulinsvar postprandiellt). Det är först när hästen utvecklats en kraftig insulinresistens som β -cellssvaret blir extremt uppreglerat (uttalad postprandiell hyperinsulinemi). På grund av det icke linjära sambandet kommer hästar med kraftig insulinresistens att vid mycket små försämringar eller förbättringar i insulinkänsligheten få relativt stora förändringar i β -cellssvaret. Relativt små förbättringar i insulinkänsligheten hos en kraftigt insulinresistent häst kan således leda till att det postprandiella insulinsvaret blir markant reducerat. Omvänt så kan en kraftigt insulinresistent häst, som får en mycket liten försämring av sin insulinresistens, få en enormt kraftig stegring i det postprandiella insulinsvaret. Detta kan vara en förklaring till varför vissa hästar med EMS helt plötsligt utvecklar fång.

Publikationer

Akademisk avhandling nr 82-2017, Sveriges lantbruksuniversitet. Insulin Sensitivity and Postprandial Insulin Response in Equines. Sanna Lindåse.

Relationship Between β -cell Response and Insulin Sensitivity in Horses based on the Oral Sugar Test and the Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp. Lindåse S, Nostell K, Söder J, Bröjer J. *J Vet Intern Med.* 2017 Sep;31(5):1541-1550.

Ytterligare två publikationer är inplanerade:

- Utvärdering av behandlingseffekten av viktreduktion på insulinkänsligheten hos hästar med EMS.
- Defekter i insulinsignaleringen hos hästar med EMS.

Slutsatser

- Viktreduktion hos hästar med EMS förbättrar insulinkänsligheten men nivån på förbättringen är relativt marginell. Hästar uppnår inte normal insulinkänslighet även om övervikten försvinner.
- Minskning av de lokala fettdepåerna i nacken har större inverkan på förbättringen i insulinkänslighet än den generella fetman.
- Även om förbättringen i insulinkänslighet är marginell efter viktreduktion så är det viktigt att den genomförs. Hästar med EMS är insulinresistenta och har ett kraftigt uppreglerat β -cellssvar, vilket leder till uttalad postprandiell hyperinsulinemi. Eftersom den postprandiella hyperinsulinemin är kopplad till risken att utveckla fång så är det viktigt att alla åtgärder genomförs för att insulinsvaret skall bli så litet som möjligt.
- Förhållandet mellan insulinkänslighet och det postprandiella insulinsvaret är icke linjärt. På grund av det icke linjära sambandet kommer hästar med kraftig insulinresistens att vid mycket små försämringar eller förbättringar i insulinkänsligheten få relativt stora förändringar i β -cellssvaret.

- Hästar med EMS har en störning i sin insulinsignalering i skelettmuskelcellerna orsakad av otillräcklig fosforylering av signaleringsproteinet Akt i kombination med brist på Aktsubstratet AS160. Detta leder till att GLUT-4 inte kan translokeras i tillräcklig mängd till cellmembranet.

Resultatförmedling till näringen

- Flertalet föredrag och föreläsningar till hästägare (Sanna Lindåse & Johan Bröjer)
- Hippocampusföredrag – Sanna Lindåse (inplanerat 2018)
- Nordic Equine Veterinary Conference 2018, Johan Bröjer (kommande)
- Uppdaterad information på webplattformen “Hästsverige” (påbörjad)
- Seminarium i SLU:s regi för veterinärer men även hästägare (30 november 2017).
- Abstract – American College of Veterinary Internal Medicine i Seattle 2018.

Referenslista

1. Frank N, Geor R, Bailey S, et al. Equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010;24:467-475.
2. Geor R, Frank N. Metabolic syndrome - from human organ disease to laminar failure in equids. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2009;129:151-154.
3. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2006;7:85-96.
4. Leng Y, Karlsson HK, Zierath JR. Insulin signaling defects in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:111-117.
5. Karlsson HKR, Zierath JR, Kane S, et al. Insulin-stimulated phosphorylation of the Akt substrate AS160 is impaired in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2005;54:1692-1697.
6. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *The Clinical Biochemist Reviews* 2005;26:19-39.
7. Wallace T, Matthews D. The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic Medicine* 2002;19:527-534.
8. De Laat M, McGowan C, Sillence M, et al. Equine laminitis: Induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal* 2010;42:129-135.
9. Bailey SR, Habershon-Butcher JL, Ransom KJ, et al. Hypertension and insulin resistance in a mixed-breed population of ponies predisposed to laminitis. *American Journal of Veterinary Research* 2008;69:122-129.
10. Treiber KH, Kronfeld DS, Geor RJ. Insulin resistance in equids: possible role in laminitis. *The Journal of Nutrition* 2006;136:2094S-2098S.
11. Geor RJ. Metabolic predispositions to laminitis in horses and ponies: obesity, insulin resistance and metabolic syndromes. *Journal of Equine Veterinary Science* 2008;28:753-759.
12. Johnson PJ. The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *The Veterinary Clinics of North America Equine Practice* 2002;18:271-293.
13. Frank N, Tadros E. Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal* 2014;46:103-112.
14. McCue ME, Geor RJ, Schultz N. Equine metabolic syndrome: a complex disease influenced by genetics and the environment. *Journal of Equine Veterinary Science* 2015;35:367-375.
15. Carter RA, McCutcheon LJ, George LA, et al. Effects of diet-induced weight gain on insulin sensitivity and plasma hormone and lipid concentrations in horses. *American Journal of Veterinary Research* 2009;70:1250-1258.
16. Tinworth KD, Boston RC, Harris PA, et al. The effect of oral metformin on insulin sensitivity in insulin-resistant ponies. *The Veterinary Journal* 2012;191:79-84.
17. Geor RJ. Endocrine and metabolic physiology. In: Geor RJ, Harris, P.A., Coenen, M., ed. In: *Equine Applied and Clinical Nutrition, Health, Welfare and Performance*. New York, NY: Elsevier; 2013:42 - 45.
18. Henneke D, Potter G, Kreider J, et al. Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Veterinary Journal* 1983;15:371-372.

19. Carter RA, Geor RJ, Burton Staniar W, et al. Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *The Veterinary Journal* 2009;179:204-210.
20. Lindåse S, Nostell K, Bröjer J. A modified oral sugar test for evaluation of insulin and glucose dynamics in horses. *Acta Vet Scand* 2016;58(suppl 1):64.
21. Lindåse SS, Nostell KE, Müller CE, et al. Effects of diet-induced weight gain and turnout to pasture on insulin sensitivity in moderately insulin resistant horses. *Am J Vet Res* 2016;77:300-309.
22. Lindholm A, Piehl K. Fibre composition, enzyme activity and concentrations of metabolites and electrolytes in muscles of standardbred horses. *Acta Vet Scand* 1974;15:287-309.
23. Waller AP, Burns TA, Mudge MC, et al. Insulin resistance selectively alters cell-surface glucose transporters but not their total protein expression in equine skeletal muscle. *J Vet Intern Med* 2011;25:315-321.
24. Udén P. In vitro studies on microbial efficiency from two cuts of ryegrass (*Lolium perenne* cv Aberdart) with different proportions of sugars and protein. *Animal Feed Science and Technology* 2006;126:145-156.
25. Lindase S, Nostell K, Soder J, et al. Relationship Between beta-cell Response and Insulin Sensitivity in Horses based on the Oral Sugar Test and the Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp. *J Vet Intern Med* 2017;31:1541-1550.
26. Treiber KH, Kronfeld DS, Hess TM, et al. Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006;228:1538-1545.
27. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993;42:1663-1672.