

2017

Diagnostik av EMS (Ekvint
Metabolt Syndrom) och PPID
(Hypofysär Pars Intermedia
Dysfunktion) hos häst.

Innehållsförteckning:

Introduktion	2
Vad är EMS?	2
Vad är PPID?.....	3
Hullbedömning och viktuppskattning.....	4
Vad menas med nedsatt insulinkänslighet och insulinresistens (IR)?..	5
Insulinresistens vid EMS och PPID	5
Diagnostik av EMS	6
OGT (Oralt glukostoleranstest).....	6
Belastningsprov OGT vid 60-90 minuter.....	7
Faste-blodprov av glukos och insulin.....	7
Diagnostik av PPID.....	7
Instruktion till veterinär vid provtagning med OGT på klinik.....	9
Instruktion till veterinär vid provtagning med OGT i fält.....	10
Instruktion till djurägare vid provtagning med OGT	11
Instruktion till veterinär vid provtagning för ACTH.....	13
Instruktion till veterinär vid dexametasonhämning	14
Referenslista	15

Introduktion

Ekvint metabolt syndrom (EMS) och Hypofysär pars intermedia dysfunktion (PPID) är sjukdomar som uppmärksammas alltid mer, och som upplevs öka i den svenska hästpopulationen. Kunskapen om dessa sjukdomskomplex är i dagsläget begränsad, men aktiv forskning pågår för att öka vår kunskap om uppkomst, diagnostik samt behandling av dessa sjukdomar. Detta dokument är tänkt som en vägledning till veterinärer som kommer i kontakt med dessa hästar i sin verksamhet. I dokumentet finns information om vad man i dag vet beträffande sjukdomarnas etiologi, symptombild, behandling samt diagnostik med praktiska provtagningsinstruktioner.

Vad är EMS?

EMS (Ekvint Metabolt Syndrom) är ett sjukdomskomplex som används för att beskriva hästar med endokrina och metabola avvikelser, vilka medför en ökad risk för att utveckla fång. EMS karaktäriseras av insulinresistens (IR), hyperinsulinemi (förhöjda koncentrationer av insulin i blod), rubbningar i glukos- och fettmetabolismen, ökad generell eller regional fetma samt klinisk eller subklinisk fång. EMS har många likheter med metabolt syndrom hos människa, där de endokrina och metabola förändringarna predisponerar för utvecklande av hjärt- och kärlsjukdomar samt diabetes typ 2^{1,2}.

De flesta hästar med EMS är mellan 5-15 år gamla när sjukdomen debuterar, men symptom kan uppträda redan i yngre ålder. De hästar som drabbas av EMS och fång är i första hand våra sällskapshästar och företrädesvis hästar av ursprungliga raser som t ex ponnyraser, arabiska fullblod och iberiska hästar. Det faktum att vissa raser är överrepresenterade tyder på att det finns genetiska komponenter som bidrar till den ökade predisposition för EMS^{1,3,4}.

Senare tids forskning har visat att EMS är vanligt förekommande i den svenska hästpopulationen, och att insulinresistens (IR) och hyperinsulinemi är bidragande faktor vid utvecklande av fång^{1,5}. En studie av ponnyer med konstaterad EMS kunde visa att dessa löper tio gånger högre risk att drabbas av fång jämfört med friska ponnyer³. Det är i dagsläget oklart hur IR är kopplat till den ökade risken för fång, och mer kunskap behövs för att vi ska kunna förstå hur patofysiologin bakom sjukdomskomplexet ser ut.

Erfarenhetsmässigt vet vi att hästar med EMS ofta får fång på våren då de konsumerar stora mängder näringsrikt bete med högt innehåll av lättlösliga kolhydrater (t ex glukos, fruktos och sukros). Nu ser vi dock allt fler hästar som drabbas av fång även under stallsäsongen. Detta tros vara relaterat till en felaktig stallutfodring, med för höga givror av lättlösliga kolhydrater och stärkelse. Man har visat i studier att intag av foder med höga nivåer av lättlösliga kolhydrater och/eller stärkelse ger en kraftigare stegring av insulin i blodet hos ponnyer med EMS, jämfört med friska ponnyer, och att detta är kopplat till en ökad incidens av fång⁶.

För att förbättra insulinkänsligheten hos hästar med EMS är det i dagsläget i första hand en korrekt utfodring i kombination med viktminskning som har störst effekt. Viktminskning uppnås genom en kombination av foderrestriktioner och ökad fysisk aktivitet⁷⁻¹⁰. Socker- och stärkelsrika fodermedel ska undvikas i foderstaten, då ett lägre intag av dessa minskar insulinfrisättningen i blodet. Grunden i foderstaten till en häst med EMS bör därför vara ett analyserat vallfoder (hö, hösilage, ensilage). Vid en vallfoderanalys skattas bland annat innehållet av energi som mäts i Megajoule (MJ) per kg torrsubstans (ts) och mängden smältbart

råprotein (smb rp), som anges i g per kg ts. Önskvärt är att vallfodret till dessa hästar ska innehålla 5-6 g smb rp/MJ och energikoncentrationen ska helst vara under 9 MJ per kg ts. Analys av sockerhalten i vallfodret kan också göras, men då olika laboratorier i dagsläget använder olika analysmetoder kan det vara svårt att som djurägare utvärdera betydelsen av ett sådant analysvärde¹¹. Den metod vi rekommenderar för analys av sockerhalten är en enzymatisk-spektrofotometrisk metod. För djurägare finns det i dagsläget endast ett laboratorium (agrilab, agrilab.se) som erbjuder sockeranalys med denna metod.

Den senaste tidens forskning inom ämnet EMS debatterar kring fetmans roll i utvecklandet av syndromet. Hästar som drabbas av EMS har som beskrivet här ovan – i många fall en ökad generell och/eller lokal fettansättning. Med ökad kunskap om hästarnas fenotyp kopplat till graden av insulinresistens, bedömmas man det dock nu som mer troligt att fetman har en sekundär roll snarare än en primär i utvecklandet av EMS. Detta innebär att fetma i sig kanske inte ger upphov till EMS, men att ökad fettansättning i kombination med andra predisonerande faktorer driver den negativa spiral som gör att hästarnas insulinkänslighet försämras, och som slutligen gör att de lider ökad risk för att drabbas av fång¹²⁻¹⁴. De nyaste rönen inom forskning har även visat att hyperinsulinemi som uppstår efter utfodring, är en viktig orsak till att insulinresistens förvärras ytterligare hos hästar med EMS. Detta stödjer budskapet om att rätt utfodring är fullständigt nödvändig för dessa hästar, för att insulinkänsligheten ska förbättrats så att risken för att drabbas av fång minskar¹³.



Regional fettansättning kring svansrot samt "fettnecke" hos häst med EMS. Foto: Sanna T Lindåse

Vad är PPID?

PPID (Hypofysär Pars Intermedia Dysfunktion), tidigare kallat "Equine cushing" är en endokrin sjukdom som framför allt drabbar äldre hästar (över 15 år). De mest utmärkande kliniska symptom man ser hos hästar med PPID är en försenad och/eller en ofullständig fällning av vinterpälsen i kombination med en lång och raggig hårrem (hypertrikos/hirsutism). Andra vanliga kliniska symptom är allmän slöhet och kraftlöshet, muskelatrofi och viktförlust, ökad grad av svettning, polyuri, polydipsi, ökad infektionskänslighet, insulinresistens (IR) och fång¹⁵.

Från att ha varit en tämligen ovanligt förekommande sjukdom ser man nu en ökning av PPID i hästpopulationen, både i Sverige och internationellt. Man räknar med att ca 20 % av den äldre (≥ 20 år) hästpopulationen har PPID^{16,17}. Den höga andelen hästar med PPID är sannolikt

relaterat till en stigande medelålder i hästpopulationen i kombination med förbättrad diagnostik och mer observanta djurägare och veterinärer.

Sjukdomens patofysiologi är inte fullständigt klarlagd, men sjukdomen tros bero på en bristande dopaminfrisättning från hypotalamus till följd av degeneration av dopaminerga neuron orsakat av bland annat oxidativ stress. Dopamin har en hämmande effekt på frisättning av pro-opiomelanocortin (POMC) som är en prekursor till bland annat ACTH (adrenokortikotropt hormon). ACTH bildas och frisätts från hypofysens pars intermedia och pars distalis, och är det hormon som stimulerar produktion och frisättning av kortisol från binjurebarken. Hypofysens pars intermedia är direkt innerverad av dopaminerga neuron från hypotalamus. Då frisättning av dopamin minskar i samband med PPID fås en ökad frisättning av POMC från pars intermedia, vilket leder till en ökad frisättning av ACTH och därmed en ökad frisättning av kortison. Det är dock inte uteslutande effekten av förhöjda nivåer av ACTH som ger upphov till hästens kliniska symptom i samband med PPID, då det är visat att kortisolnivåer hos hästar med PPID inte alltid är förhöjda. POMC är även prekursor till andra hormoner som frisätts från hypofysen, bl.a. melanocytstimulerande hormon (α -MSH), och β -endorfin, där man misstänker att α -MSH orsakar den förändrade hårremen och β -endorfin den kraftlöshet man ser hos hästar med PPID^{18,19}.

Behandling av hästar med PPID går ut på att öka stimuleringen av dopaminreceptorerna i pars intermedia – för att öka graden av hämning på POMC och därmed åstadkomma en minskad frisättning av ACTH¹⁸. Det finns idag ett läkemedel registrerat för behandling av hästar med PPID (Prascend). Den aktiva substansen i Prascend (pergolide mesylate) är en dopaminagonist. Förutom medicinska behandling är parasitkontroll, förebyggande tand- och hovvård, samt en anpassad utfodring (högt innehåll av fett- och protein, lågt innehåll av lättlösligt socker) viktiga delar i behandlingen av hästar med PPID.



Ofullständig fällning av vinterpäls hos häst med obehandlad PPID. Foto: Sanna T Lindåse.

Hullbedömning och viktuppskattning

Hos hästar med EMS och PPID är det viktigt att hålla koll på hullet. Hästar med EMS har som tidigare nämnts ofta en generell- och/eller lokalt ökad fetma. De lokala fettansamlingarna sitter bland annat vid mankammen, bakom bogbladet, runt manken, vid juver eller skap samt runt svansfästet. Hästar med PPID kan också ha lokal fetma (samma lokaliseringar som hos hästar med EMS), men är oftare i tunt hull samt har muskelatrofi¹⁸. För mer information angående bedömning av hästens hull se: [BCS del 1](#), [BCS del 2](#) samt [BCS "The Henneke System"](#). För uppskattning av hästens vikt se: [Beräkna hästens vikt](#).

Vad menas med nedsatt insulinkänslighet och insulinresistens (IR)?

Insulin är ett viktigt anabolt (uppbyggande) hormon som reglerar ämnesomsättningen av glukos, protein och fett i kroppens muskel- och fettceller. Insulin signalerar till kroppens muskler att ta upp socker (glukos) från blodet, och motverkar även nedbrytning av glykogen (glykogenolys) och nybildning av glukos (glukoneogenes) i levern. Insulin påverkar fettmetabolismen genom att stimulera upptag och inlagring av fettsyror i fettväv, samt genom att hämma dess nedbrytning och frisättning till blodet²⁰.

När insulinresistens (IR) uppstår svarar muskel- och fettceller sämre på normala nivåer av insulin som cirkulerar i blodet (nedsatt insulinkänslighet). Pankreas tvingas då att öka sin utsöndring av insulin, vilket leder till förhöjda koncentrationer av insulin i blodet (hyperinsulinemi). Vid hyperinsulinemi fås en ökad stimulering av muskel- och fettcellernas insulinreceptorer, vilket gör att cellerna då förmår ta upp det glukos som cirkulerar i blodet varpå blodets glukoshalt normaliseras (normoglykemi). Denna typ av insulinresistens brukar kallas för "kompenserad IR" då pankreas genom den ökade frisättningen av insulin lyckas hålla blodglukoshalten inom normala gränser²⁰⁻²⁴. Hästar med IR har i de flesta fall denna kompenserade form, men kan övergå i en icke kompenserad form av insulinresistens^{1,21}. Vid "icke kompenserad IR" blir pankreas uttröttad av den ökade belastningen, och funktionen blir sämre varpå insulinutsöndringen minskar. När insulinhalten blir lägre i blodet kommer glukoshalten att stiga (hyperglykemi) och därmed har en diabetes typ 2 utvecklats^{1,20}.

Diabetes typ 2 är ovanligt hos häst jämfört med hos exempelvis katt och människa. Insulinresistens hos häst är alltså i första viktigt att förebygga och bota, på grund av kopplingen mellan IR och ökad risk för att drabbas av fång.

Faktorer som påverkar insulinkänsligheten

Smärta och stress leder till kortisol- och epinefrinfrisättning, vilket i sin tur leder till minskad vävnadskänslighet för insulin och därmed förhöjda insulinkoncentrationer i blodet¹. På grund av detta är provtagningsförhållandena mycket viktiga vid diagnostik av insulinkänslighet. Provtagning av en häst med pågående fång kan till följd av detta leda till överdiagnostik av IR. **Hästar som provtas med avseende på nedsatt insulinkänslighet ska därför alltid vara smärtfria, de ska ej stå på någon behandling och ska ej lida av annan sjukdom som kan leda till sjukdomsstress**, då detta kan påverka provresultatet.

Insulinresistens vid EMS och PPID

Insulinresistens (IR) har en central roll i syndromet EMS och ses även hos ca 60 % av hästar med PPID^{18,25}. Vid diagnostik av EMS är det viktigt att man utesluter PPID som orsak till nedsatt insulinkänslighet, men man bör även vara medveten om att hästen kan lida av båda dessa sjukdomar på samma gång. Man har tidigare diskuterat att patogenesen för sjukdomarna eventuellt hänger samman, och att EMS skulle kunna vara ett förstadium till utvecklande av PPID. Förhoppningen är att man framöver genom mer forskning skall kunna förklara mer om relationen mellan dessa båda sjukdomar.

Diagnostik av EMS

En kombination av anamnestiska uppgifter, klinisk undersökning och diagnostiska tester som utvärderar hästens insulinkänslighet ingår i en EMS-utredning. I den kliniska undersökningen ska bedömning av hästens generella hull samt lokala fettansättning ingå. Vid utredning av EMS skall alltid PPID uteslutas eftersom även denna sjukdom ger upphov till IR, och därmed utgör en differentialdiagnos till EMS¹.

Enstaka faste-blodprov för analys av glukos- och insulin i serum ger mycket osäkra och svårtolkade resultat och rekommenderas därför generellt inte för diagnostik av IR (utförlig beskrivning finns under "Faste-blodprov av glukos och insulin" här nedan). För att på ett mer korrekt sätt utvärdera en patients insulinkänslighet krävs användning av dynamiska tester^{1,26}. Med ett dynamiskt test utvärderar man glukos- och insulinsvaret efter att man tillfört något (i testet här nedan – OGT, är det socker man tillför), som systemet måste ta hand om och omsätta.

OGT (Oralt glukostoleranstest)

Det orala glukostoleranstestet är utformat för att öka möjligheten att korrekt diagnostisera hästar med EMS i fält och på hästsjukhus. Metoden är enkelt att utföra och är tids- och kostnadseffektiv, då djurägaren själv gör en stor del av jobbet om provtagningen utförs i fält. Genom att tillföra hästen "socker" som ges i munnen utmanar man glukos- och insulinmetabolismen, och får då information om cellernas förmåga att svara på insulin. Om cellerna har ett sämre svar än normalt på insulin (IR), kommer högre nivåer av insulin att frisättas som svar på denna sockergiva, för att förmå cellerna att ta upp glukosen. Detta innebär att när man analyserar insulin (på blodprov som tas av veterinär efter givan av socker), kommer de hästar som har nedsatt insulinkänslighet att ha högre insulinvärden i blodet jämfört med friska hästar. Med detta test utvärderas glukos- och insulinmetabolismens funktion, vilket ger mer information om hästens insulinkänslighet, jämfört med ett enkelt fasteprov av glukos och insulin.

Glukossirap från Dan sukker är den sockerkälla som vi valt att använda. Denna sirap är en produkt som finns i mataffärer, som djurägaren kan köpa själv innan testet ska utföras, om provtagningen utförs i fält. Glukossirapen ges med spruta i hästens mun varefter ett blodprov tas 60-90 min efter, för analys av glukos och insulin. Man kan med fördel, om möjlighet finns ta ett noll-prov innan glukossirapen ges till hästen. Man har då möjlighet att se om hästen förutom ett kraftigt svar på sockergivan, även har förhöjda faste-värden av insulin, samt har möjlighet att se hur mycket insulinet stiger efter belastningen med glukossirap. I fält kan detta vara svårt att genomföra, då veterinären antingen måste vara på plats under hela provtagningen, alternativt måste komma tillbaka, medan detta är fullt möjligt att utföra om hästen står uppstallad på hästklirik. Vid utredning på klinik bör hästen få vänja sig till den nya miljön, minst 1 dag innan provtagningen ska utföras. Detta då det finns stor risk för att stress som uppstår i samband med miljöbyte kan påverka provresultaten. Under tiden hästen står uppstallad på klinik ska den fodras med eget medtaget foder, då även ett foderbyte kan leda till stress.

Provtagningen med OGT ska utföras på morgonen efter att hästen har fastat i ca 8-12 timmar under natten. Anledningen till att hästen fastas är att utfodring i sig ger upphov till ett insulinsvar, som kan påverka tolkningen av resultaten. Utfodring påverkar även hur snabbt glukossirapen som ges i munnen töms från magsäcken ut i tunntarmen, och därmed även hur

snabbt sockret tas upp från tunntarmen till blodet. På grund av detta skall alltså magsäcken vara tom när glukossirapen tillförs, så att upptaget av sockret till blodet inte störs. Om hästen äter en liten mängd halm (om den står på halmbädd och äter några tuggor), spelar inte detta någon större roll. Dock kommer tillgång till stora mängder halm (eller annat foder) påverka resultaten, så att en insulinresistent häst felaktigt kan tolkas som frisk.

Andra faktorer som kan påverka resultaten för OGT är stress och smärta. Därför är det viktigt att provtagning endast utförs då hästen är smärtfri och inte lider av annan sjukdom.

Belastningsprov OGT vid 60-90 minuter

Glukos: I samband med OGT fås en lindrig stegring av glukoskoncentrationen i blodet (till följd av att man tillfört hästen socker), både hos hästar med normal- och nedsatt insulinkänslighet. En kraftig stegring av glukoskoncentration ($> 10-16$ mmol/L), i kombination med normal koncentration av insulin, talar däremot för att hästen har utvecklat diabetes typ 2. Att analysera glukos i samband med OGT, är alltså i första hand viktigt för att man ska kunna upptäcka en häst som utvecklat diabetes typ 2, som alltså har övergått från kompenserad till icke kompenserad insulinresistens.

Insulin: Analys av insulin i blod vid OGT ger oss värdefull information och hästens insulinkänslighet. Ett förhöjt värde indikerar en ökad frisättning av insulin från pankreas samt en minskad clearance av insulin från cirkulationen, vilket är förenligt med insulinresistens (IR).

Faste-blodprov av glukos och insulin

Glukos: Glukoskoncentrationen i blodet kan variera kraftigt inom en kortare period, som resultat av dygnsvariation, stress, smärta och utfodring. Hos hästar med EMS har man dessutom sällan förhöjda nivåer av glukos i blodet, relaterat till den ökade insulinsekretionen från pankreas som uppstår i samband med kompenserad IR (läs mer om IR här ovan). Om hästen övergår från kompenserad, till icke kompenserad IR och utvecklar diabetes typ 2, uppstår dock hyperglykemi. Icke kompenserad IR och diabetes typ 2 är relativt ovanligt hos hästar med EMS, men det är ändå viktigt att utreda då det ställer andra krav på behandling av hästen.

Insulin: Förhöjt insulin på ett fastebloodprov (eller 0-prov vid OGT) kan ge en indikation på IR, men är inte en specifik analys som avspeglar patientens insulinkänslighet. Man har i studier visat att korrelationen mellan förhöjt faste-insulin och insulinresistens är relativt låg, vilket innebär att man inte bör dra slutsatsen om att hästen inte är insulinresistent utifrån ett enda fastprov med normala nivåer av insulin. Insulin påverkas dessutom precis som glukos av bl.a. stress, smärta och utfodring.

Diagnostik av PPID

Hästar med PPID har ofta förhöjda koncentrationer av ACTH i plasma, och vid misstanke om denna sjukdom är det första steget att analysera ACTH. Man vet att ACTH-nivåerna i plasma varierar med säsong, och att stress till exempel i samband annan sjukdom, träning och provtagning också påverkar. I samband med provtagning bör man därmed undvika att stressa hästen, och den bör ej heller lida av annan samtidig sjukdom, som kan påverka resultaten. ACTH frisättningen från hypofysen varierar under året, vilket gör att högre koncentrationer av ACTH

ses i blod under hösten (augusti till oktober). Detta gäller för både friska och sjuka hästar, där större skillnader mellan frisk och sjuk ses under dessa höstmånader. Vid tolkning av resultat för ACTH tar man hänsyn till på vilken tid av året provtagning är utförd, och olika referensintervall för olika delar av året anges i svaret. Om ACTH inte är förhöjt i blod vid provtagning, men klinisk misstanke om PPID kvarstår kan man gå vidare med en dexametasonhämning (se mer under provtagningsinstruktioner).

Hästar med PPID kan precis som hästar med EMS ha nedsatt insulinkänslighet, där man i studier visat att ca 60 % av PPID hästar är IR¹⁸. Att göra ett OGT-test vid misstanke om PPID (i tillägg till analys av ACTH), ger svar på om hästen är insulinresistent, och därmed lider större risk för att drabbas av fång. Då vi ser IR vid både EMS och PPID är det viktigt att man vid misstanke om EMS, utesluter PPID som orsak till hästens IR, genom analys av ACTH i plasma.

Instruktion till veterinär vid provtagning med OGT på klinik

- **Provtagning ska endast utföras då hästen är smärtfri och inte lider av annan sjukdom**, då detta kan påverka resultaten. Hästen bör få vänja sig till den nya miljön, minst från dagen innan provtagningen ska utföras (ska ha sitt eget foder med sig!) – för att minska risken för påverkan av stress på provresultaten. Se till att det finns Dan sukker Glykossirap på kliniken!
- Hästen ska svälta i 12 timmar (över natten) innan testet utförs, detta innebär att maten ska plockas bort kl 20.00 om testet är planerat till kl 08.00 dagen efter. Det är mkt viktigt att denna svältperiod inte förlängs (alltså att provtagningen skjuts upp), då detta kan orsaka stress som påverkar resultaten.
- Beräkna dos glukossirap (0,2 ml/kg) enligt hästens vikt.
- Fyll dosen glukossirap i 60 cc sprutor (enligt instruktion under rubriken "så här gör du")
- Ta ett 0-prov för analys av glukos och insulin, och ge därefter glukossirap i hästens mun (enligt instruktion under rubriken "så här gör du")
- Ta ett belastningsprov 60-90 minuter efter giva av glukossirap. **OBS – om provet inte tas inom rätt tidsintervall kommer provsvaret ej att kunna tolkas!**
- **Varför ska hästen svälta?** Utfodring påverkar hur snabbt glukossirapen som ges i munnen töms från magsäcken ut i tunntarmen, och därmed även hur snabbt sockret tas upp från tunntarmen till blodet. På grund av detta skall alltså magsäcken vara tom när glukossirapen tillförs, så att upptaget av sockret till blodet inte störs.
- Det är viktigt att hästen inte stressas under morgonen innan provtagningen är avslutad. Detta innebär att det är önskvärt att man väntar med morgonutfodringen av alla hästar i samma stall, till dess att provtagningen är avslutad.
- Använd remiss för "hormonanalyser" på klinisk-kemiska-laboratoriets hemsida och kryssa i rutan för "Oralt glukostoleranstest (OGT)".
- Referensintervall för 0-prov OGT:
 - Glukos: 3,6 - 6,5 mmol/L
 - Insulin: 3,4 - 32 mU/LObservera att enheten för insulin har ändrats från och med aug 2017, från ng/L till mU/L. Omvandlingsfaktorn är 1 mU/L = 8,7 ng/L.
- Riktlinjer för tolkning av belastningsprov 60-90 min OGT:
 - Glukos: Lindrigt förhöjt glukos kommer ses hos samtliga hästar oavsett grad av insulinkänslighet. Kraftigt förhöjd glukoskoncentration (> 10-16 mmol/L) är däremot ett observandum och en indikation på att hästen kan ha utvecklat diabetes typ 2 (bör då utredas vidare med avseende på detta).
 - Insulin:
Provtagning 60 min efter glukosgiva:
<45 mU/L = negativt resultat
45-65 mU/L = gråzon
>65 mU/L = indikation på insulinresistens (IR)

Provtagning 90 minuter efter glukosgiva:
<45 mU/L = negativt resultat
45-70 mU/L = gråzon
>70 mU/L = indikation på insulinresistens (IR)

Instruktion till veterinär vid provtagning med OGT i fält

- **Provtagning ska endast utföras då hästen är smärtfri och inte lider av annan sjukdom**, då detta kan påverka resultaten.
- Förse djurägaren med "Instruktion till djurägare inför provtagning med OGT". Djurägare ska ha gjort en beräkning av hästens vikt (se: <http://www.hastsverige.se/sida418.html>), samt ska ha inhandlat DanSukker Glykossirap och 60 cc sprutor inför provtagningen.
- Beräkna dos glukossirap (0,2 ml/kg), enligt vikt uppskattad av djurägaren.
- Djurägaren får låta hästen svälta i 12 timmar (över natten) innan planerad provtagning, dvs - ingen mat från kl 22.00, om testet är planerat att utföras kl 10.00 dagen efter. Det är mkt viktigt att denna svältperiod inte förlängs (alltså att provtagningen skjuts upp), då detta kan orsaka stress som påverkar resultaten. Enligt överenskommen tid mellan dig och djurägaren, ges hästen glukossirap i munnen 60-90 minuter innan planerad tidpunkt för blodprovstagning. **Om provet inte tas inom rätt tidsintervall kommer provsvaret ej att kunna tolkas! OBS - om 0-prov ska tas görs detta av dig som veterinär INNAN glukossirapen ges till hästen!**
- **Varför ska hästen svälta?** Utfodring påverkar hur snabbt glukossirapen som ges i munnen töms från magsäcken ut i tunntarmen, och därmed även hur snabbt sockret tas upp från tunntarmen till blodet. På grund av detta skall alltså magsäcken vara tom när glukossirapen tillförs, så att upptaget av sockret till blodet inte störs.
- Det är viktigt att hästen inte stressas under morgonen innan provtagningen är avslutad. Detta innebär att det är önskvärt att man väntar med morgonutfodringen av alla hästar i samma stall, till dess att provtagningen är avslutad.
- Använd remiss för "hormonanalyser" på klinisk-kemiska-laboratoriets hemsida och kryssa i rutan för "Oralt glukostoleranstest (OGT)".
- Referensintervall för 0-prov OGT:
 - Glukos: 3,6- 6,5 mmol/L
 - Insulin: 3,4 - 32 mU/L
- Riktlinjer för tolkning av belastningsprov 60-90 min OGT:
 - Glukos: Lindrigt förhöjt glukos kommer ses hos samtliga hästar oavsett grad av insulinkänslighet. Kraftigt förhöjd glukoskoncentration (> 10-16 mmol/L) är däremot ett observandum och en indikation på att hästen kan ha utvecklat diabetes typ 2 (bör då utredas vidare med avseende på detta).
 - Insulin:
Provtagning 60 min efter glukosgiva:
<45 mU/L = negativt resultat
45-65 mU/L = gråzon
>65 mU/L = indikation på insulinresistens (IR)

Provtagning 90 minuter efter glukosgiva:
<45 mU/L = negativt resultat
45-70 mU/L = gråzon
>70 mU/L = indikation på insulinresistens (IR)

Instruktion till djurägare vid provtagning med OGT

- Inför provtagning ska du ha:
 - Köpt 1 flaska DanSukker Glykossirap 400 g (bild 1). Finns i de flesta mataffärer.
 - Beräknat hästens vikt (se <http://www.hastsverige.se/sida418.html>).
 - Fått en uträknad dos glukossirap från din veterinär (baserad på din viktberäkning)
 - Köpt X antal 60 ml sprutor på apoteket (anpassad efter dos av glukossirap)
- **Hästen ska fasta i 12 timmar (över natten) innan planerad provtagning, dvs - ingen mat från kl 22.00, om testet är planerat att utföras kl 10.00 dagen efter.** Det är mkt viktigt att denna faste-period inte förlängs (alltså att provtagningen skjuts upp) då detta kan orsaka stress som påverkar resultaten. Hästen ska ha fortsatt fri tillgång till vatten under hela natten!
- Enligt överenskommen tid mellan dig och din veterinär, ger du som djurägare glukossirap i hästens mun på morgonen för provtagning. **Veterinären kommer ut och tar ett blodprov 60-90 minuter efter givan av glukossirap. Om provet inte tas inom rätt tidsintervall kommer provsvaret ej att kunna tolkas!**
- Det är viktigt att hästen från kvällen innan fram till dess att provtagningen är avslutad inte stressas genom att t.ex. se andra hästar utfodras – då detta kan påverka resultaten. Detta innebär att man på dagen för provtagning bör vänta med morgonutfodring av alla hästar i samma stall, om detta är möjligt!
- **Varför ska hästen svälta?** Utfodring påverkar hur snabbt glukossirapen som ges i munnen töms från magsäcken ut i tunntarmen, och därmed även hur snabbt sockret tas upp från tunntarmen till blodet. På grund av detta skall alltså magsäcken vara tom när glukossirapen tillförs, så att upptaget av sockret till blodet inte störs.

Steg 1: Att fylla sprutan med glukossirap: Separera kolv från cylinder och håll glukossirapen i sprutans cylinder (bild 2). När sprutan är fylld ska kolven åter placeras i sprutans cylinder. OBS - vänd sprutan uppåt så glukossirap inte rinner ut ur pipen! Notera efter detta hur många milliliter sprutan innehåller, och fyll därefter det antal 60 ml sprutor som behövs (på samma sätt) för att få rätt dos av glukossirap. När samtliga sprutor är fyllda ska **spetsen på sprutorna brytas av mot golvet, eller skäras av** - så att mynningen blir större.

Steg 2: För in sprutan i hästens mungipa och **töm innehållet så långt bak i munnen som möjligt.** Detta underlättas om du har hjälp av någon som håller hästens huvud något uppåt (bild 3 och 4). Utför samma procedur med samtliga sprutor fyllda med glukossirap. **OM STORA MÄNGDER HAMNAR UTANFÖR HÄSTENS MUN:** försök uppskatta mängd och ge hästen motsvarande i en spruta enligt tidigare instruktion. Det kan vara svårt att uppskatta – så alternativet då är avbryta testet och gör om vid ett senare tillfälle. Ingen idé att gå vidare om man inte vet att hästen fått i sig rätt dos! **OBS: När hästen har fått i sig all glukossirap noteras tidpunkt!!** 60-90 minuter efter att glukossirapen har givits ska blodprov tas! **OBS: Om även ett 0-prov ska tas i samband med OGT, så görs detta av veterinären INNAN glukossirapen ges till hästen!**

Steg 3: Torka bort mindre rester av glukossirap runt hästens mun med en fuktig handduk, och eventuellt spill på inredningen samt tvätta dina händer. Låt hästen sedan förbli fastande tills provtagningen är avslutad!

Steg 4: Veterinär anländer och tar ett blodprov 60-90 minuter efter att glukossirapen har givits till hästen. Notera tidpunkt för blodprov! Veterinären tar sedan med blodproverna och skickar dessa för analys av glukos och insulin.



Bild 1



Bild 2



Bild 3

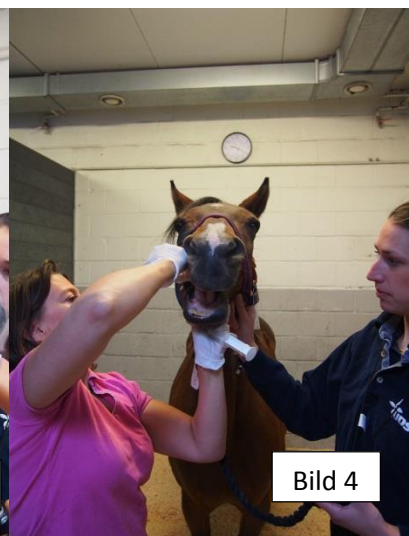


Bild 4

Instruktion till veterinär vid provtagning för ACTH

- Frisättning av ACTH varierar över året och är högre under perioden augusti-oktober, vilket innebär att man måste ha olika referensvärden för olika provtagningstider.
- Smärta, oro och stress t.ex. i samband med annan sjukdom kan ge förhöjda ACTH-koncentrationer. **Av denna anledning bör provtagning endast utföras under lugna förhållanden och då hästen är smärtfri och inte lider av annan sjukdom.**
- Koncentrationen av ACTH är relativt stabilt i plasma under några dagar i 4-8° C och under längre tid i frys, men sjunker om provet förvaras i rumstemperatur. Om man skickar provet utan kylförvaring får man alltså räkna med att ACTH nivåerna kommer sjunka. I preliminära studier sjönk ACTH-koncentrationen med 5-20% efter 24 timmar och 5-30% efter 48 timmar i rumstemperatur. Detta skall man ta hänsyn till vid bedömning av analysresultatet. Alltså, om provet ej förvarats i kyla/frys indikerar ett högt värde en förhöjd ACTH-koncentration hos hästen, medan ett värde (några enheter under referensvärdet) eventuellt kan ha varit lite förhöjt vid provtagningen men sjunkit under transporten. Om mer exakt resultat krävs måste provet skickas fryst eller kylt.
- **OBS – ange alltid på remissen om/ hur länge provet varit fruset innan det skickades till laboratoriet för analys! ACTH kan ej analyseras om provet har transporterats under mer än 2 dygn!** Detta innebär att prov aldrig ska tas en fredag, då det kommer bli liggandes på posten under helgen!
- Använd remiss för "hormonanalyser" på klinisk-kemiska-laboratoriets hemsida och kryssa i rutan för "ACTH".
- Riktlinjer för tolkning av provsvar för ACTH: Om värden över referensnivåer angivna här nedan bör PPID misstänkas som orsak till hästens kliniska symptom.
 - November-juli < 7 pmol/L
 - Augusti-okt < 11 pmol/L

Instruktion till veterinär vid dexametasonhämning

- Häst har en påtaglig dygnsvariation i sin kortisolsekretion med högre nivåer av kortisol på morgonen än på kvällen. Därför utförs dexametasonhämningstestet enligt nedan:
- 0-kortisolprov tas 16.00-18.00. Därefter injiceras dexametason intramuskulärt (4 mg/100 kg kroppsvikt). Se följande hemsida för olika sätt att uppskatta hästens vikt: <http://www.hastsverige.se/sida418.html>
- Hämningsprov för kortisol tas sedan nästa morgon kl 08.00-12.00.
- Observera att om hästen har problem med fång anser vissa att man inte bör ge dexametason. Detta är dock omdiskuterat. Policyn på hästmedicin på SLU har varit att hos fånghästar först ta ett prov för ACTH. Om detta visar för högt värde tillsammans med tydliga kliniska symtom på PPID går man inte vidare med dexametasonhämning. Om ACTH ligger normalt kan man gå vidare med en dexametasonhämning på kliniken eller med fördel låter veterinär utföra provtagningen i hästens hemmiljö. Genom att utföra hämningen hemma utsätts hästen inte för byte av miljö, foder eller transport vilket i sig kan orsaka stress som kan påverka resultaten.
- Använd remiss för "hormonanalyser" på klinisk-kemiska-laboratoriets hemsida och kryssa i rutan för "Kortisol, dexametasonhämning".
- Riklinjer för tolkning av dexametasonhämning: Vid giva av dexametason sker en hämning av ACTH-syntesen från **hypofysens pars distalis** (via negativ feedback), vilket leder till en minskad kortisolsyntes. Hos hästar med PPID utsöndras större mängder ACTH än normalt från **hypofysens pars intermedia**. Denna del av hypofysen saknar receptorer för kortisol/kortison, och svarar därmed inte på denna negativa feedback. ACTH produktionen från pars intermedia kommer därför inte att minska vid giva av dexametason, och kortisolhalten kommer därmed inte att sjunka lika mkt hästar med PPID som hos friska hästar.
 - 0-kortisol prov < 320 nmol/l
 - kortisol hämningsprov < 45nmol/l

Referenslista

1. Frank N, Geor R, Bailey S, et al. Equine metabolic syndrome. *J Vet Intern Med* 2010;24:467-475.
2. Geor R, Frank N. Metabolic syndrome - from human organ disease to lamellar failure in equids. *Vet Immunol Immunop* 2009;129:151-154.
3. 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.
4. Rijnen KE, van der Kolk JH. Determination of reference range values indicative of glucose metabolism and insulin resistance by use of glucose clamp techniques in horses and ponies. *American journal of veterinary research* 2003;64:1260-1264.
5. Frank N. Equine metabolic syndrome. *J Equine Vet Sci* 2009;29:259-267.
6. Treiber KH, Carter RA, Harris PA, et al. Seasonal change in energy metabolism of ponies coincides with changes in pasture carbohydrates: Implications for laminitis. *J Vet Intern Med* 2008;22(3):735.
7. Pratt S, Geor R, McCutcheon L. Effects of dietary energy source and physical conditioning on insulin sensitivity and glucose tolerance in Standardbred horses. *Equine Vet J* 2006;38:579-584.
8. Geor RJ. Pasture-associated laminitis. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 2009;25:39-50.
9. McGowan C, Dugdale A, Pinchbeck G, et al. Dietary restriction in combination with a nutraceutical supplement for the management of equine metabolic syndrome in horses. *The Veterinary Journal* 2012.
10. Divers TJ. Preventing endocrine-related laminitis. *J Equine Vet Sci* 2008;28:317-319.
11. Müller C. AgrDr. In: meddelande P, ed. 2013.
12. Lindåse S. Diet-induced weight gain and access to pasture do not decrease insulin sensitivity. Unpublished data. . 2013.
13. Frank N, Tadros EM. Insulin dysregulation. *Equine Vet J* 2013.
14. Geor R. Current understanding of the equine metabolic syndrome phenotype. Abstract JEVS 2013.
15. Schott H. Pituitary pars intermedia dysfunction: challenges of diagnosis and treatment 2006;1-11.
16. McGowan TW, Pinchbeck GP, McGowan CM. Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Vet J* 2013;45:74-79.
17. Donaldson MT, LaMonte BH, Morresey P, et al. Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease). *J Vet Intern Med* 2002;16:742-746.
18. McFarlane D. Equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2011;27:93-113.
19. Miller M, Pardo I, Jackson L, et al. Correlation of pituitary histomorphometry with adrenocorticotrophic hormone response to domperidone administration in the diagnosis of equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Veterinary Pathology Online* 2008;45:26-38.
20. John E. Hall ACG. Guyton and Hall, textbook of Medical Physiology, Twelfth ed 2006.
21. Kronfeld DS, Treiber KH, Geor RJ. Comparison of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005;226:712-719.
22. Treiber KH, Kronfeld DS, Geor RJ. Insulin resistance in equids: possible role in laminitis. *The journal of nutrition* 2006;136:2094S-2098S.
23. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2006;7:85-96.
24. Leng Y, Karlsson HK, Zierath JR. Insulin signaling defects in type 2 diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 2004;5:111-117.
25. Garcia M, Beech J. Equine intravenous glucose tolerance test: glucose and insulin responses of healthy horses fed grain or hay and of horses with pituitary adenoma. *American journal of veterinary research* 1986;47:570.

26. Pratt SE, Geor RJ, McCutcheon LJ. Repeatability of 2 methods for assessment of insulin sensitivity and glucose dynamics in horses. *J Vet Intern Med* 2005;19:883-888.