



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Insulinresistens hos häst – inverkan av diet, hull och motion

Elin Johansson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:34

Insulinresistens hos häst – inverkan av diet, hull och motion

Insulin resistance in horses – impact of diet, obesity and exercise

Elin Johansson

Handledare: Cecilia Müller, institutionen för husdjurens utfodring och vård

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

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 serie: 2016:34

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

Nyckelord: insulinresistens, diet, hull, motion

Key words: insulin resistance, diet, obesity, exercise

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens utfodring och vård

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Bakgrund till insulinresistens	4
Hur kan insulinresistens testas?.....	4
Dietens inverkan på insulinkänsligheten.....	6
Hullets inverkan på insulinkänsligheten	8
Motions inverkan på insulinkänsligheten.....	10
Diskussion	11
Referenslista	15

SAMMANFATTNING

Insulinresistens innebär att celler får minskad känslighet för insulin och att det insulin-beroende glukosupptaget bromsas. Den bakomliggande mekanismen för insulinresistens hos häst är till stor del okänd. Minskad insulinkänslighet kan leda fång. Fång är en mycket smärtsam sjukdom då hovens lamell, som sammanbinder hovväggen med underliggande ben, blir inflammerad och förlorar sammanbindningsförmågan.

Syftet med denna litteraturstudie är att utreda hur diet, hull och motion påverkar insulinkänsligheten hos häst. Resultat från ett antal studier tyder på att ett samband finns mellan dessa faktorer och påverkan på insulinkänsligheten. Denna uppsats ger en fördjupning av under vilka omständigheter dessa samband har setts, vilket ger en grund för diskussion kring uppkomst av insulinresistens hos häst.

Litteraturgenomgången visar att dieter med hög andel socker och stärkelse är kopplat till nedsatt insulinkänslighet. Studier visar också att en sänkning i insulinkänslighet ofta ses samtidigt som överhull. Motion kan däremot till en viss del motverka en sänkning i insulinkänslighet. Dessa faktorer påverkar enskilda hästar samtidigt, vilket leder till slutsatsen att insulinresistens bör hanteras med ett helhetsperspektiv, där diet, hullstatus och motion vägs samman.

SUMMARY

Insulin resistance is a state where cells decrease their insulin sensitivity which makes the insulin-dependent glucose uptake decelerated. The underlying mechanism is in large parts unknown in horses. Insulin resistance is connected to certain forms of laminitis. Laminitis is a painful disease where the laminae, which connects the hoof wall to the underlying bone, becomes inflamed and weakened.

The aim of this literature study is to investigate how diet, body condition and exercise impact insulin sensitivity in horses. The results of a number of studies show a connection between these factors and insulin sensitivity in horses. By investigating the circumstances in which this connection was seen, a basis is provided for further discussion of the progression of insulin resistance.

Results of studies show that diets with high portions of sugar and starch is connected to decreased insulin sensitivity. Furthermore, obesity is connected to a decrease in insulin sensitivity. On the contrary, exercise seem to counteract a decrease in insulin sensitivity. The fact that these factors often effect a single horse simultaneously leads to the conclusion that insulin resistance should be handled with a holistic perspective, where diet, body condition and exercise is considered as an entirety.

INLEDNING

Insulinresistens är ett tillstånd då celler får minskad känslighet för insulin. Mer specifikt handlar det om att det insulin-medierade glukosupptaget blir mindre effektivt, vilket framförallt sker i skelettmuskler och fettvävnad (Frank & Tadros, 2014). Detta leder till att mer insulin krävs för att mediera transport av glukos från blod till vävnader, vilket ses systemiskt som en kompensatorisk hyperinsulinemi (Hoffman *et al.*, 2003; Carter *et al.*, 2009).

En allvarlig följd av insulinresistens hos häst är fång (Treiber *et al.*, 2006; Bailey *et al.*, 2008). Den bakomliggande sjukdomsmekanismen är till stor del okänd, men kopplingen befästs då en iatrogen inducerad hyperinsulinemi, vilket påminner om läget vid insulinresistens, orsakar akuta fånganfall (Asplin *et al.*, 2007; De Laat *et al.*, 2010). En typisk symptombild hos drabbade hästar är att insulinresistens ses i kombination med överhull och predisponering för fång, vilket kallas Ekvint Metabolt Syndrom (EMS) (Frank *et al.*, 2010).

För att förstå sjukdomsmekanismen där insulinresistens orsakar fång behöver man veta vad som påverkar insulinkänslighet. Här har diet, hullstatus och motion identifierats som viktiga faktorer. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka ut just diet, hullstatus och motion påverkar insulinkänsligheten.

MATERIAL OCH METODER

Databaserna som användes för litteratursökning var Web of Science, Scopus, Pubmed och Google Scholar.

Sökorden som användes var: Nutrition OR feed* OR starch OR sugar OR diet OR "non-structural carbohydrates" AND EMS OR "equine metabolic syndrome" OR "insulin resistance" OR insulin OR "insulin sensitivity" AND horse OR equine OR pon*

Asterisken (*) innebär att sökning gjordes på ord som börjar med det ord som förekommer asteriskerna, vilket också omfattar själva ordet. Citationstecknen ("...") innebär att de innefattande orden söktes som en enhetlig term där samtliga ord förekom i den angivna ordningen.

LITTERATURÖVERSIKT

Bakgrund till insulinresistens

Insulin är kroppens viktigaste anabola hormon och utsöndras efter födointag, då en av insulins funktioner är att mediera glukostransport in i celler genom att stimulera glukosupptag via särskilda glukostransportmolekyler (Sjaastad *et al.*, 2010). Detta insulin-beroende glukosupptag sker framförallt i skelettmuskler och fettvävnad, medan andra vävnader, såsom hjärnan och levern, kan ta upp glukos oberoende av insulin (Sjaastad *et al.*, 2010).

Vid insulinresistens får celler och vävnader en minskad känslighet för insulin vilket gör att det insulin-beroende glukosupptaget blir mindre effektivt (Frank & Tadros, 2014). Den bakomliggande cellulära mekanismen är till stor del okänd hos häst. Troligtvis kan problem uppstå på flera ställen i signaleringen, både genom minskad aktivering av insulinreceptorn samt i senare signaleringssteg (Frank *et al.*, 2010). Den minskade känsligheten för insulin leder till att mer insulin krävs för att mediera glukostransport från blodet till vävnaderna, vilket ger en kompensatorisk hyperinsulinemi (Hoffman *et al.*, 2003; Carter *et al.*, 2009).

I flertalet studier i denna litteraturstudie (Powell *et al.*, 2002; Hoffman *et al.*, 2003; Treiber *et al.*, 2005; Pratt *et al.*, 2006; Carter *et al.*, 2009) återkommer vissa centrala termer; insulinkänslighet (kapaciteten för insulin att mediera transport av plasmaglukos till vävnader), glukoseffektivitet (kapaciteten för insulin-oberoende transport av plasmaglukos till vävnader) och akut insulinrepons på glukos (kvantifierar mängden endogent insulin som utsöndras som respons på en viss mängd exogent tillfört glukos). Termen icke-strukturella kolhydrater (non-structural carbohydrates, NSC) syftar inom denna uppsats på olika sockerarter och stärkelse.

Hur kan insulinresistens testas?

Insulinkänslighet testas framför allt på två sätt, dels genom euglykemisk-hyperinsulinemisk clampteknik (EHC), samt genom minimal model (MM) (Kronfeld *et al.*, 2005). Ett enklare, men mindre exakt oralt glukostoleranstest (OGTT) används för att uppskatta insulin- och glukosdynamiken (Pratt-Phillips *et al.*, 2014a).

Principen bakom EHC är att man tillför en konstant mängd insulin via infusion samtidigt som glukos ges för att balansera plasmaglukoskoncentrationen på en konstant, förbestämd plata, därav

namnet "clamped". Baserat på löpande mätning av plasmaglukoskoncentrationerna varierar mängden glukos som tillförs, vilket möjliggör en stabil plasmaglukoskoncentration. Tillförselhastigheten av glukos antas vara densamma som borttransporten, vilket utgör underlag för beräkning av insulinkänsligheten (Kronfeld *et al.*, 2005).

Att mäta insulinkänslighet via MM anses vara lättare att utföra och mindre tidkrävande. Testet utförs oftast genom att ge glukos intravaskulärt och tjugo minuter senare ge insulin intravaskulärt, samtidigt som insulin- och glukoskoncentrationerna i plasma övervakas genom löpande blodprovstagning, oftast under 180 till 360 minuter. I engelsk litteratur kallas denna typ av provtagningsschema "frequent-sampling intravenous glucose tolerance test" (FSGTT). Den erhållna datan appliceras i ett matematiskt program som beräknar insulinkänsligheten. (Kronfeld *et al.*, 2005)

Vid utförande av OGTT ges glukos (1 g/kg kroppsvikt) via en magsond. Blodprov tas före glukosgivan (utgör baslinjen) och regelbundet under ett antal timmar och analyseras för plasmaglukos- och insulinkoncentrationerna. Trapetsmetoden används för att beräkna arean under kurvan (AUC) för plasmaglukos- och insulinkoncentrationerna vilket ger ett mått på total mängd utsöndrat insulin samt totala mängden plasmaglukos som varit i omlopp under tiden för provtagning. Andra värden som erhålls är basalkoncentrationen för plasmaglukos och insulin samt när plasmaglukos- och insulinkoncentrationerna har sin toppkoncentration. (Pratt-Phillips *et al.*, 2014a)

Resultat från EHC och MM har påvisats överensstämma i hög grad med varandra hos människa, vilket gör att resultat kan anses vara jämförbara (Bergman *et al.*, 1987). En studie på häst visade också att insulinkänslighetsdata från EHC och MM var starkt korrelerade, men inte fullständigt ekvivalenta ($R=0,86$; $P<0,001$) (Pratt-Phillips *et al.*, 2014a). Samma studie undersökte hur resultat OGTT överensstämmer med insulinkänslighet från EHC och MM hos häst och fann att en korrelation finns, men denna korrelation är svag. Bland annat undersöktes hur insulinkänslighet från EHC korrelerade med AUC för insulin från OGTT ($R=-0,0596$, $P=0,019$) och hur insulinkänsligheten från MM korrelerade AUC för insulin från OGTT ($R=-0,537$, $P=0,021$) (Pratt-Phillips *et al.*, 2014a).

Dietens inverkan på insulinkänsligheten

I en studie (Vervuert *et al.*, 2009) undersöktes hur ökande halter stärkelse via kraftfoderutfodring påverkade plasmaglukos- och insulinkoncentrationerna postprandialt. Fyra hästar ingick i studien. Hästarna utfodrades med sex olika kraftfoder med olika stärkelsehalt, från 0,3 till 2 g stärkelse per kg kroppsvikt och mål. Studiens romerska kvadrat-design innebar att samtliga hästar utfodrades med samtliga mängder socker och stärkelse under olika perioder. Hästarna utfodrades med kraftfodret, utöver hö, i fyra dagar, förutom foderstaten med den högsta stärkelsegivan vilken gavs i tio dagar. Plasmaglukos- och insulinkoncentrationerna testades en halvtimme före den sista kraftfodergivan och sedan regelbundet under åtta timmar efter utfodringen. Generellt ökade glukos- och insulinresponsen med ökat stärkelseintag, men stärkelseintag under 1,1 g per kg kroppsvikt och mål gav endast en liten plasmaglukos- och insulinrespons (Vervuert *et al.*, 2009).

Den postprandiala plasmaglukos- och insulinresponsen vid intag av kraftfoder med hög halt socker och stärkelse jämfört med ett kraftfoder med lägre halt socker och stärkelse undersöktes av Pratt-Phillips *et al.* (2014b). Åtta hästar ingick i studien. Mängden NSC som kraftfodret bidrog med var 2,15 g per kg kroppsvikt och dag (kraftfodret med hög halt socker och stärkelse) respektive 0,9 g per kg kroppsvikt och dag (kraftfodret med lägre halt socker och stärkelse). Utöver kraftfodret utfodrades hästarna med hö. Studiens romerska kvadrat-design innebar att samtliga hästar utfodrades med båda typerna av kraftfoder i olika perioder. Varje kraftfoder gavs i sju dagar. Plasmaglukos- och insulinkoncentrationerna testades före den sista kraftfodergivan (utgjorde baslinjen) och sedan regelbundet under fem timmar efter utfodring. Postprandialt hade hästarna större AUC för insulinkoncentrationen och en högre toppkoncentration för insulin när de utfodrades med den högre halten socker och stärkelse jämfört med gruppen som utfodrats med den lägre halten socker och stärkelse. Kvoten mellan plasmaglukos- och insulinkoncentrationen vid baslinjen var lägre för hästarna som utfodrats kraftfodret innehållande högre halt socker och stärkelse jämfört med hästarna som utfodrats med kraftfoder med lägre halt socker och stärkelse. Detta ansåg Pratt-Phillips *et al.* (2014b) tydde på att hästarna som ätit den högre halten socker och stärkelse krävde mer insulin för att mediera plasmaglukosens borttransport från blodet, vilket tydde på nedsatt insulinkänslighet hos dessa hästar (Pratt-Phillips *et al.*, 2014b).

Hur lakterande stons postprandiala plasmaglukos- och insulinrespons påverkas av en längre tids utfodring med kraftfoder rikt på antingen socker och stärkelse eller fiber och fett undersöktes av

Williams *et al.* (2001). Kraftfodren beräknades innehålla NSC i procenthalterna $64,5 \pm 3,61$ (det socker- och stärkelsesrika kraftfodret) samt $24,7 \pm 2,02$ (det fett- och fiberrika kraftfodret) av torrsubstansen. Under sen dräktighet åt alla ston samma kraftfoder för att sedan, i direkt anslutning till fölningen och löpande till sen laktation, gå över till det socker- och stärkelsesrika kraftfodret eller det fiber- och fettrika kraftfodret. Stona fick mellan 3,5 till 4 kg av respektive kraftfoder per dag. Testet av portprandiala plasmaglukos- och insulinresponsen utfördes genom att stona fick 1,82 kg av respektive kraftfoder samtidigt som plasmaglukos- och insulinkoncentrationen mättes precis före kraftfodergivan (utgjorde baslinjen) och sedan löpande under 6,5 timmar efter utfodringen. Testerna utfördes under sen dräktighet (tre till sex veckor före fölning), tidig laktation (tre till sex veckor efter fölning) och sen laktation (tolv till femton veckor efter fölning). Kring tidpunkten för varje testtillfälle undersöktes också vikt och hull. Inga skillnader i dessa variabler kunde ses mellan de olika foderstaterna. Resultatet visade att den postprandiala toppkoncentrationen samt AUC för plasmaglukos och insulin var högre för gruppen som utfodrats med det socker- och stärkelsesrika kraftfodret jämfört med gruppen som utfodrats med det fiber- och fettrika kraftfodret vid provtagningarna under tidig och sen laktation (Williams *et al.*, 2001).

Hur fullblodsfol's insulinkänslighet påverkades av att utfodras med ett socker- och stärkelsesrikt kraftfoder eller ett fiber- och fettrikt kraftfoder undersöktes av Treiber *et al.* (2005). Tolv föl deltog i studien vilket innebar att sex föl åt respektive kraftfoder. Kraftfodren beräknades innehålla NSC i storleksordningen $49,0 \pm 1,7$ procent (det socker- och stärkelsesrika kraftfodret) respektive $12,3 \pm 1,6$ procent NSC (det fiber- och fettrika kraftfodret) av torrsubstansen. Från födseln fick fölen två mål kraftfoder per dag som de fram till avvänjningen delade med modern, vilket skedde då fölen var strax över ett halvår gamla. Efter avvänjning fick de 3,2 kg kraftfoder per dag. Testet av insulinkänslighet utgjordes av FSIGT vars data applicerades i MM och utfördes då fölen var 199 ± 5 dagar och hade avvants för 29 ± 1 dag sedan. Fölen's ålder, antal dagar sedan avvänjning och vikt skiljde ej mellan grupperna på testdagen. Resultatet visade att fölen som ätit det socker- och stärkelsesrika kraftfodret hade 44 procent högre AUC för insulin och 37 procent lägre insulinkänslighet jämfört med fölen som ätit det fiber- och fettrika kraftfodret (Treiber *et al.*, 2005).

Att utfodring med socker och stärkelsesrikt kraftfoder kan ge minskad insulinkänslighet, vilket ett kraftfoder med hög fetthalt inte ger, har påvisats av Pratt *et al.* (2006). I denna studie ingick 14 varmblodstravare som fick genomgå tre perioder. Första perioden varade i tre veckor och tillät

hästarna att vänja sig vid höet som utfodrades under hela studien (utgjorde baslinjen). I den andra perioden som varade i sex veckor delades hästarna in i två grupper och utfodrades antingen med ett socker- och stärkelsesrikt kraftfoder eller ett fettriikt foder. I den tredje perioden som varade i sju veckor motionerades hästarna med samma kraftfodergiva som i den andra perioden. Kraftfodren bidrog under andra perioden med $2,97 \pm 0,01$ respektive $0,83 \pm 0,00$ kg NSC per dag och under tredjeperioden med $2,77 \pm 0,01$ respektive $0,85 \pm 0,00$ kg NSC per dag. Efter varje period genomgick hästarna en EHC samt ett OGTT vid separata tillfällen. Inga skillnader i hästarnas kroppsvikt och hullpoäng kunde påvisas mellan dieterna, men alla hästar hade gått upp i vikt under den andra perioden. Resultatet från EHC visade att insulinkänsligheten hos gruppen som ätit det socker- och stärkelsesrika kraftfodret hade försämrats med 30 procent vid andra periodens slut jämfört med baslinjen. Någon skillnad i insulinkänslighet sågs ej hos hästarna som ätit det fettrika fodret. Resultatet från OGTT visade AUC för insulin var större vid både testtillfällena efter andra och tredje perioden jämfört med baslinjen för gruppen som utfodrats med det socker- och stärkelsesrika kraftfodret. AUC för insulin var större för gruppen som utfodrats med det socker- och stärkelsesrika kraftfodret jämfört med gruppen som ätit det fettrika fodret vid mättillfället efter andra perioden (Pratt *et al.*, 2006).

Hullets inverkan på insulinkänsligheten

I en studie (Frank *et al.*, 2006) jämfördes plasmaglukos- och insulinresponsen hos sju hästar i överhull med fem hästar i normalhull. Testet utfördes genom att ge glukos intravaskulärt (150 mg per kg kroppsvikt) direkt följt av en intravaskulär giva av insulin (0,1 U per kg kroppsvikt). Plasmaglukos- och insulinkoncentrationen mättes före givan (utgjorde baslinjen) samt regelbundet under 150 minuter efter givan. Resultatet visade att hästarna i överhull hade sex gånger så höga basalkoncentrationer för insulin som hästarna i normalhull. Hullpoängen var korrelerad med AUC insulin ($R=0,84$, $P<0,001$) samt AUC för plasmaglukos ($R=0,84$, $P<0,001$) (Frank *et al.*, 2006).

En studie (Hoffman *et al.*, 2003) som var tänkt att utvärdera hur en längre tids intag av olika kraftfoders effekt på insulinkänsligheten kunde ej dra några signifikanta slutsatser angående kraftfodret då hästarnas hullstatus överskuggade fodrets effekt på insulinkänsligheten. De aktuella kraftfodren var antingen rikt på socker- och stärkelse eller rikt på fiber- och fett. Tio fullblodsvalacker fick 6,2 kg kraftfoder per dag med den beräknade socker- och stärkelsehalten $46,6 \pm 0,7$ procent (det socker- och stärkelsesrika kraftfodret) samt $14,0 \pm 0,8$ procent (det fiber-

och fettrika kraftfodret) av torrsubstansen. Studien delades upp i tre åtta-veckorsperioder; första perioden utgjordes av tillvänjning till grovfodret, vid andra perioden delades hästarna in i två grupper och utfodring inleddes med respektive kraftfoder, och i tredje perioden bytte grupperna kraftfoder vilket gjorde att alla hästar hade ätit båda kraftfodren. Test utfördes efter varje period och utgjordes av FSIGT vars data applicerades i MM och samtidigt vägdes och hullbedömdes hästarna. Det fanns en individuell variation i hull, och hästarna delades in i kraftigt överhull, måttligt överhull och normalhull. Hullet förändrades inte över tid eller mellan de olika foderstaterna. Resultatet visade att hästar med kraftigt överhull hade lägre insulinkänslighet och högre akut insulinrespons än hästarna med normalhull. Inga signifikanta slutsatser kunde dras angående kraftfodrens påverkan på insulinkänsligheten, men en tendens fanns dock att insulinkänsligheten minskade ($P=0,066$) samt akuta insulinresponsen på glukos ökade ($P=0,051$) då hästarna åt det socker- och stärkelsesrika fodret jämfört med det fiber- och fettrika fodret (Hoffman *et al.*, 2003).

Hullökning verkar vara kopplat till en minskning i insulinkänsligheten, vilket kan tolkas av en studie av Carter *et al.* (2009). Tretton arabiska fullblod eller arabiska fullblodskorsningar fick under totalt 30 veckor äta ökade mängder foder för att stimulera hullökning. Studien delades in i fem perioder; första perioden som varade i tre veckor gavs grovfoder som i snitt tillförde 104 procent av hästarnas underhållsbehov av energi, under andra perioden som varade i fyra veckor gavs grovfoder och kraftfoder som i snitt tillförde 110 procent av hästarnas underhållsbehov av energi, under tredje och fjärde perioden som varade i totalt sjutton veckor gavs grovfoder och kraftfoder som tillförde ungefär det dubbla hästarnas dagliga underhållsbehov av energi och under femte perioden som varade i sex veckor gavs grovfoder som i snitt tillförde 133 procent av hästarnas dagliga underhållsbehov av energi för att fortsatt bibehålla hästarna i överhull. Anledningen till att period tre och fyra delades var att hästarna vägdes mellan perioderna vilket gav underlag för en ny beräkning av dagliga energibehovet av energi. Testet var FSIGTT vars data applicerades i MM, vilket skedde fem gånger mellan vecka tre och vecka 16. Resultatet visade att samtidigt som hästarna ökade i hull sjönk insulinkänsligheten med 71 ± 28 procent jämfört med innan viktuppgången inleddes. Den akuta insulinresponsen på glukos steg med 408 ± 201 procent jämfört med innan viktuppgången inleddes (Carter *et al.*, 2009).

Hullreduktion hos hästar i övervikt verkar leda till att minskade insulinresponser. Denna slutsats kan dras från en studie (Weyenberg *et al.*, 2008) där nio initialt feta shetlandsponnyer bantades under totalt 18 veckor. Hullreduceringen inducerades genom att minska fodermängden, först ned till 70 procent av dagliga underhållsbehovet, sedan till 50 procent av dagliga underhållsbehovet och slutligen 35 procent av dagliga underhållsbehovet. Den genomsnittliga procentuella viktne­d­gången var $18,2 \pm 1,8$ procent samt hullet bedömdes, via hullpoäng, minska från mycket fet eller extremt fet till slank eller måttlig. OGTT utfördes tre gånger, vid starten, mitten och slutet av viktminskningsperioden. Resultatet från OGTT visade att viktne­d­gången var associerad med en minskad AUC för plasmaglukos- och insulinkoncentrationerna efter det orala glukostoleranstestet. Baslinjevärdena för plasmainsulinkoncentrationerna minskade också allt eftersom studien fortgick och ponnyerna gick ned mer i vikt och minskade i hull. (Weyenberg *et al.*, 2008)

I en annan studie (Lindåse *et al.*, 2015) inducerades en viktökning hos nio, redan måttligt insulinresistenta hästar som sedan släpptes ut på bete. Studien inleddes med en 22 veckor lång viktökningsperiod då ökande mängder hösilage, pelleterad lusern och olja gavs tills hästarnas diet motsvarade 2,5 gånger deras dagliga underhållsbehov av energi. Efter denna viktökningsperiod fick hästarna gå ut på bete under fyra veckor. Test av insulinkänsligheten, vilket utgjordes av EHC, utfördes då viktökningsperioden inleddes och avslutades, samt efter hästarna hade gått på bete. Vikt och hull bedömdes regelbundet under studien. Efter viktökningsperioden hade hästarna gått upp i vikt och hull och alla hästar bedömdes vara överviktiga. Inga skillnader i vikt eller hullpoäng sågs före och efter betet. Resultatet från EHC visade att hästarnas insulinkänslighet inte förändrades under viktökningsperioden, alltså var hästarna fortfarande måttligt insulinresistenta trots viktökningen. Då hästarna gick på bete höjdes insulinkänsligheten med i genomsnitt 54 procent samtidigt som hästarna fortfarande var överviktiga och i överhull (Lindåse *et al.*, 2015).

Motions inverkan på insulinkänsligheten

Motion verkar kunna häva en minskning i insulinkänslighet hos häst, vilken är slutsatsen som kan dras av en studie av Pratt *et al.* (2006). Först gavs kraftfoder rikt på socker och stärkelse utan att motionerna hästarna, vilket gav en 30 procentig nedsättning i insulinkänslighet jämfört startvärdena före utfodring med kraftfodret börjades. Hästarna motionerades sedan under sju

veckor, mer precist genom 15 till 20 minuters travarbete fem dagar per vecka, vilket ledde till att insulinkänsligheten höjdes till värden som inte skiljde sig från startvärdena (Pratt *et al.*, 2006).

Även motion under en kortare period kan förbättra insulinkänsligheten (Powell *et al.*, 2002). Detta resultat framkom i en studie där fick tolv hästar antingen motionerades eller hölls utan motion. Hästarna delades in i fyra grupper med tre hästar i vardera grupp: första gruppen bestod av hästar i överhull som motionerades, andra gruppen bestod av hästar i överhull som inte motionerades, tredje gruppen bestod hästar i normalhull som motionerades och fjärde gruppen bestod av hästar i normalhull som inte motionerades. Motionen bestod av 30 minuters trav per dag i sju dagar. Test av insulinkänslighet, vilket utgjordes av EHC, utfördes före motionen inleddes, ett dygn efter den sista dagens motion och nio dagar efter motionen hade upphört. Resultat från EHC visade att samtliga överviktiga hästar var insulinresistent, vilket de normalviktiga hästarna inte var. Efter sju dagars motion hade de överviktiga, insulinresistent hästarna förbättrat sin insulinkänslighet jämfört med före motionen inleddes. Denna förbättring i insulinkänslighet var inte kvarstående hos de överviktiga hästarna och hade nio dagar efter motionen upphörde återgått till värden som inte skiljde sig från före motionen inleddes (Powell *et al.*, 2002).

DISKUSSION

Att intag av socker- och stärkelsrika kraftfoder kan ge nedsatt insulinkänslighet är bevisat i flertalet studier (Pratt *et al.*, 2006; Treiber *et al.*, 2006). Samtidigt är överhull kopplat till nedsatt insulinkänslighet (Hoffman *et al.*, 2003; Carter *et al.*, 2009). Motion kan däremot höja insulinkänsligheten (Powell *et al.*, 2002; Pratt *et al.*, 2006). Dessa slutsatser kan till synes vara enkla och direkta, men kompliceras av att flera faktorer ofta påverkar hästar samtidigt. Dessutom är faktorernas koppling till insulinkänslighet inte spikrak, vilket i synnerhet gäller sambandet mellan överhull och påverkan på insulinkänslighet.

Studier som rör insulinresponsen hos häst bör använda sig av testen EHC eller MM. Detta är då OGTT endast ger en grov uppskattning av insulinkänsligheten (Pratt-Phillips *et al.*, 2014a). Exempelvis hade det varit intressant om EHC eller MM användes i studien av Pratt-Phillips *et al.* (2014b) för att testa om insulinkänsligheten, eftersom en nedsatt kvot mellan insulin och glukos tydde på sänkt insulinkänslighet hos hästarna som ätit mer socker och stärkelse, vilket resultat från EHC eller MM hade kunnat bevisa. Ytterligare studier (Williams *et al.*, 2001; Frank *et al.*, 2006;

Van Weyenberg *et al.*, 2008) finns då det hade varit intressant om EHC eller MM används, eftersom det förmodligen hade inneburit att tydligare slutsatser kunnat dras.

Ett återkommande problem med studier som ska utvärdera olika fodermedels effekt på insulinkänsligheten är att överhull överskuggar effekterna på insulinkänsligheten. Ett tydligt exempel på detta är studien av Hoffman *et al.* (2003) där studien var tänkt att utvärdera insulinkänsligheten vid olika kraftfoder, men en tydlig sänkning av insulinkänsligheten sågs vid överhull oberoende av vilken kraftfodertyp som gavs, vilket ledde till att inga signifikanta slutsatser kunde dras kring kraftfodrens påverkan på insulinkänsligheten (Hoffman *et al.*, 2003). Från denna studie kan en viktig lärdom dras, att hästar som är involverade i studier kring insulinkänslighet bör hållas i normalhull. Dieten som ges bör heller inte stimulera till viktuppgång, då denna viktuppgång möjligen i sig själv kan påverka insulinkänslighet.

Det finns tecken som tyder på att hullökning på grund av energiöverskott från fiber och fett inte sänker insulinkänsligheten på samma sätt som hullökning på grund av socker och stärkelse. Detta ses i studien av Pratt *et al.* (2006), där antingen ett socker- och stärkelseriikt kraftfoder eller ett fett- och fiberrikt kraftfoder gavs och samtliga hästar ökade i hull lika mycket. Om hullökningen oavsett bakomliggande diet kan sänka insulinkänsligheten borde båda grupperna fått nedsatt insulinkänslighet. Resultatet från denna studie var dock att hästarna som ätit mer socker och stärkelse hade fått försämrad insulinkänslighet, men inte hästarna som ätit mer fiber och fett. Kanske påverkar bakomliggande dieten, som orsakar överhullet, insulinkänsligheten mer än själva övervikten?

Denna teori stärks av studien av Lindåse *et al.* (2015) där viktuppgång hos redan måttligt insulinresistenta hästars inducerades genom energiöverskott från dieten bestående av hö, lusernpellets och olja vilket inte förändrade insulinkänsligheten. Den slutsats som kan dras från detta är att viktökning inte behöver vara kopplad till ytterligare sänkning av insulinkänslighet. Senare i studien släpptes hästarna ut på bete, och därmed förändrades dieten, höjdes insulinkänsligheten avsevärt (54 procent) trots att hästarna inte minskade i hull (Lindåse *et al.*, 2015). Detta resultat är inte helt logiskt, eftersom betet bör ha bidragit med mer socker än föregående diet, vilket motsäger resultat från studier (Pratt *et al.*, 2006; Treiber *et al.*, 2006) vars resultat tyder på att dieter med mycket socker och stärkelse ger en sänkning av insulinkänsligheten. Kanske kan förbättringen i insulinkänslighet förklaras av att hästarna rörde sig mer på betet?

Vissa studier (Frank *et al.*, 2006; Carter *et al.*, 2009) som berör hästar i överhull och deras insulinkänslighet inte tar i beaktning under vilket diet hästarna lade på sig hullet. Kanske hade resultaten från dessa studier varit annorlunda om hästarnas viktuppgång berodde på överskott av till exempel fett och fiber? Studier kring insulinkänslighet bör alltid ytterst noga redovisa hästarnas foderstat och dess näringsmässiga innehåll. Studeras hästar i överhull och deras insulinkänslighet bör även vilken foderstat som gett upphov till överhullet redovisas, eftersom det finns tecken på att en foderstat som resulterar i överhull inte nödvändigtvis resulterar i nedsatt insulinkänslighet (Pratt *et al.*, 2006; Lindåse *et al.*, 2015).

Hur kan det förklaras att socker och stärkelse orsakar sänkning insulinkänslighet, men inte fiber och fett? Ökade mängder socker och stärkelse ger ökad total frisättning av insulin samt större AUC för plasmaglukos (Vervuert *et al.*, 2009). I jämförelse med dieter som innehöll mindre socker och stärkelse (Pratt-Phillips *et al.*, 2014b) eller dieter som innehöll mer fiber och fett (Williams *et al.*, 2001; Treiber *et al.*, 2005; Pratt *et al.*, 2006) har mycket socker och stärkelse resulterat i högre total frisättning av insulin (AUC) samt högre postprandiala toppkoncentrationer för insulin. Kanske är det just de förhöjda insulinkoncentrationerna som stimulerar till nedsatt insulinkänslighet? Detta är endast en idé, och fortsatt grundforskning kring de cellulära insulinresistensmekanismerna krävs.

En intressant följdfråga är vid vilka halter socker och stärkelse i fodret det finns risk för insulinresistens? De studier (Treiber *et al.*, 2005; Pratt *et al.*, 2006) i denna uppsats som kunde se en nedsättning i insulinkänslighet som endast kunde förklaras av ett intag av socker och stärkelse skedde intag vid relativt stora mängder socker och stärkelse. Treiber *et al.* (2005) såg denna sänkning i insulinkänslighet vid en kraftfodergiva på 3,2 kg vars torrs substans innehöll cirka hälften socker och stärkelse. Observera dock att denna studie (Treiber *et al.*, 2005) utfördes på föl och det är inte säkert att samma mängd socker och stärkelse skulle ge liknande påverkan på insulinkänslighet som hos vuxna hästar. Pratt *et al.* (2006) gav cirka 3 kg socker och stärkelse per dag vilket sänkte insulinkänsligheten hos hästarna jämfört med innan stärkelsen och sockret började ges.

Frågan är om det finns risk för insulinresistens även vid lägre givor av socker och stärkelse. Fyndet från Vervuert *et al.* (2009), alltså att stärkelseintag under 1,1 g per kg kroppsvikt per dag från kraftfoder ledde till ett litet plasmaglukos- och insulinsvar, kan ge en ledtråd om att risken bör ligga vid intag över 1,1 g per kg kroppsvikt per dag, vilket för en häst som väger 500 kg innebär att

stärkelseintag under 550 gram per dag bör vara relativt riskfritt. En viktig observation är dock att hästarna endast åt stärkelsen i fyra dagar och det är osäkert att dra långsiktiga, säkra slutsatser angående insulinresistens utifrån en så kort tidsperiod. Rent spekulativt skulle även mindre plasmaglukos- och insulinsvar, hos en häst som med tiden får tendenser till nedsatt insulinkänslighet till exempel på grund av att hästen är genetiskt predisponerad och inte motioneras, kunna leda till att insulinkänsligheten sänks ytterligare.

Pratt-Phillips et al. (2014b) gav 2,15 g socker och stärkelse per kg kroppsvikt per dag, i form av kraftfoder, vilket gav ett avsevärt mycket större glukos- och insulinsvar jämfört med att ge 0,9 g socker och stärkelse per kg kroppsvikt per dag. I samma studie hade hästarna som ätit 2,15 g socker och stärkelse per kg kroppsvikt per dag en lägre kvot mellan plasmaglukos och insulin än för gruppen som ätit 0,9 gram socker och stärkelse per kg kroppsvikt per dag. Att denna kvot var lägre tydde enligt Pratt-Phillips et al. (2014b) på att hästarna som ätit mer socker och stärkelse krävde mer insulin för att mediera plasmaglukos transport från blod till vävnader, vilket tydde på nedsatt insulinkänslighet hos dessa hästar. Ett socker- och stärkelseintag på 2,15 g per kg kroppsvikt och dag för en häst som väger 500 kg innebär ett socker- och stärkelseintag på strax över 1 kg socker och stärkelse.

För att kunna uttala sig säkert om vilka mängder socker och stärkelse som innebär en påtaglig risk för sänkning i insulinresistens hade en studie som ger ökade mängder socker och stärkelse, som förslagsvis varierar mellan 0,5 och 3 kg socker och stärkelse per dag, för att se vid vilken mängd en sänkning av insulinkänsligheten ses.

Svaret på hur insulinresistens ska motverkas tror inte jag ligger i att ha en exakt gräns för hur mycket socker och stärkelse en häst får äta. Situationen är mer komplex än så. Detta ses till exempel i studien av Pratt et al. (2006) då en giva av cirka tre kg socker och stärkelse gav en sänkning i insulinkänslighet, men denna sänkning återgick till normala värden efter en period av motion trots fortsatt socker- och stärkelsegiva.

En ytterligare faktor som kan vara relaterad till insulinresistens, men som ej berörs i denna litteraturstudie, att undersöka om vissa raser är predisponerade för insulinresistens. Detta är ett område där begränsad mängd forskning hittills har bedrivits, men teorier har framfört att lättfödda raser kan vara predisponerade för insulinresistens (Frank *et al.*, 2010). Om en sådan koppling finns

kan den motivera att dessa raser bör hållas med särskild hänsyn till att minska risken för insulinresistens.

Sammantaget bör dock förebyggande av nedsatt insulinkänslighet ses ur ett helhetsperspektiv. Att endast stirra sig blind på halten socker och stärkelse i kraftfodret är troligtvis inte lösningen på att förebygga insulinresistens, då flera faktorer inverkar samtidigt. Att endast ge socker- och stärkelsefattigt kraftfoder till en fet ponny som tidigare haft fång kommer troligtvis vara en otillräcklig åtgärd för att hindra fången från att återkomma. Istället bör insulinresistens motverkas säkerställa att hästen äter en lämplig diet där mängden socker och stärkelse begränsas, att hästen hålls i normalhull samt motioneras regelbundet.

REFERENSLISTA

- Asplin, K. E., Sillence, M. N., Pollitt, C. C. & McGowan, C. M. (2007). Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *The Veterinary Journal*, 174: 530–535.
- Bailey, S. R., Habershon-Butcher, J. L., Ransom, K. J., Elliott, J. & Menzies-Gow, N. J. (2008). Hypertension and insulin resistance in a mixed-breed population of ponies predisposed to laminitis. *American Journal of Veterinary Research*, 69: 122–129.
- Bergman, R. N., Prager, R., Volund, A. & Olefsky, J. M. (1987). Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *Journal of Clinical Investigation*, 79: 790–800.
- Carter, R. A., McCutcheon, L. J., George, L. A., Smith, T. L., Frank, N. & Geor, R. J. (2009). Effects of diet-induced weight gain on insulin sensitivity and plasma hormone and lipid concentrations in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 70: 1250–1258.
- 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.
- Frank, N., Elliott, S. B., Brandt, L. E. & Keisler, D. H. (2006). Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228: 1383–1390.
- Frank, N., Geor, R. J., Bailey, S. R., Durham, A. E. & Johnson, P. J. (2010). Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 467–475.
- Frank, N. & Tadros, E. M. (2014). Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal*, 46: 103–112.
- Hoffman, R. M., Boston, R. C., Stefanovski, D., Kronfeld, D. S. & Harris, P. A. (2003). Obesity and diet affect glucose dynamics and insulin sensitivity in Thoroughbred geldings. *Journal of Animal Science*, 81: 2333–2342.
- Kronfeld, D. S., Treiber, K. H. & Geor, R. J. (2005). Comparison of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226: 712–719.
- Lindåse, S. S., Nostell, K. E., Müller, C. E., Jensen-Waern, M. & Bröjer, J. T. (2015). The effect of diet-induced weight gain and turnout to pasture on insulin sensitivity in moderately insulin-resistant horses. *American Journal of Veterinary Research*, 77: 300–308.

- Powell, D. M., Reedy, S. E., Sessions, D. R. & Fitzgerald, B. P. (2002). Effect of short-term exercise training on insulin sensitivity in obese and lean mares. *Equine Veterinary Journal*, 34: 81–84.
- Pratt-Phillips, S. E., Geor, R. J. & McCutcheon, L. J. (2014a). Comparison among the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, insulin-modified frequently sampled intravenous glucose tolerance test, and oral glucose tolerance test for assessment of insulin sensitivity in healthy Standardbreds. *American Journal of Veterinary Research*, 76: 84–91.
- Pratt-Phillips, S. E., Kutzner-Mulligan, J., Marvin, R., Brown, H., Sykes, C. & Federico, J. (2014b). The Effect of Feeding Two or Three Meals Per Day of Either Low or High Nonstructural Carbohydrate Concentrates on Postprandial Glucose and Insulin Concentrations in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 34: 1251–1256.
- Pratt, S. E., Geor, R. J. & McCutcheon, L. J. (2006). Effects of dietary energy source and physical conditioning on insulin sensitivity and glucose tolerance in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 38: 579–584.
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). The endocrine system: I. *Physiology of Domestic Animals*. Andra utgåvan. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 253-254.
- Treiber, K. H., Boston, R. C., Kronfeld, D. S., Staniar, W. B. & Harris, P. A. (2005). Insulin resistance and compensation in Thoroughbred weanlings adapted to high-glycemic meals. *Journal of Animal Science*, 83: 2357–2364.
- Treiber, K. H., Kronfeld, D. S., Hess, T. M., Byrd, B. M., Splan, R. K. & Staniar, W. B. (2006). Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228: 1538–1545.
- Van Weyenberg, S., Hesta, M., Buyse, J. & Janssens, G. P. J. (2008). The effect of weight loss by energy restriction on metabolic profile and glucose tolerance in ponies. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 92: 38–545.
- Vervuert, I., Voigt, K., Hollands, T., Cuddeford, D. & Coenen, M. (2009). Effect of feeding increasing quantities of starch on glycaemic and insulinaemic responses in healthy horses. *The Veterinary Journal*, 182: 67–72.
- Williams, C. A., Kronfeld, D. S., Staniar, W. B. & Harris, P. A. (2001). Plasma glucose and insulin responses of Thoroughbred mares fed a meal high in starch and sugar or fat and fiber. *Journal of Animal Science*, 79: 2196–2201.