

Oppdatering EMS og PPID

Ingunn Risnes Hellings, BVSc (Hons) CertEM(IntMed) PhD DipECEIM
EBVS Specialist Indremedisin hest, Dyresykehuset Hest, NMBU



ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome

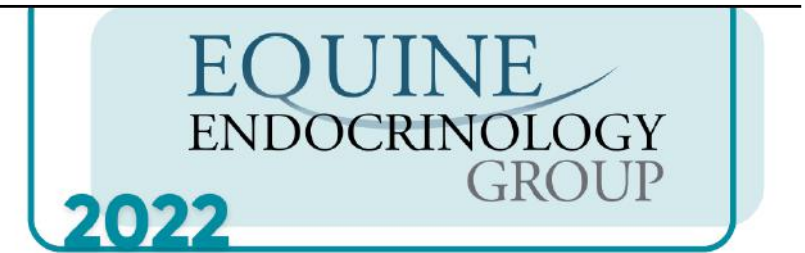
Andy E. Durham¹ | Nicholas Frank² | Cathy M. McGowan³ | Nicola J. Menzies-Gow⁴ |
Ellen Roelfsema⁵ | Ingrid Vervuert⁶ | Karsten Feige⁷ | Kerstin Fey⁸

➤ EMS – Equine Metabolic Syndrome

- oppsummering av sykdom- inkludert signalement, kliniske tegn, diagnostikk og behandling

➤ PPID – Pituitary Pars Intermedia Dysfunction

- oppsummering av sykdom, inkludert signalement, kliniske tegn, diagnostikk, og behandling



Recommendations for the Diagnosis and Management of Equine Metabolic Syndrome (EMS)



Recommendations for the Diagnosis and Management of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID)

Equine Metabolic Syndrome (EMS)

- Unormal Insulin respons (insulin dysregulering = ID)
 - Fører til unormalt høye serum insulin nivå
 - Økt risiko for endokrinopatisk forfangenhet
 - Ofte assosiert med generell eller regional overvekt
 - Men mager fenotype forekommer også
 - non-obese EMS



Bilde: Siv Hanche Olsen

Insulin dysregulering (ID) – hva er det?

- Definert som kombinasjon av:
 - Basal hyperinsulinemi
 - Postprandial hyperinsulinemi
 - Hepatisk/perifer insulin resistens

↑ Insulin → ↑ risiko for forangenhhet



Hvorfor utvikler noen hester ID og EMS?

- Multifaktorielt
 - Genetikk – nøysomme raser som ponnier, miniatyrraser, andalusiere, varmblods ridehester
 - Miljø - foring, mosjon
 - Kan forekomme i alle hesteraser
 - Eldre hester har ofte også PPID
 - ID forekommer også i drektighet og systemisk sykdom/SIRS



Forfangenhet

- Klinisk syndrom med halthet, økt digital pulsering, rotasjon og synking av hovben, akutt eller kronisk
- Tap av lamella som holder hovben fast i hovkapsel
- 3 hovedårsaker:
 - Endokrinopatisk – grunnet ID
 - > 90% av forfangne hester
 - Sepsis/SIRS relatert
 - < 10% av forfangne hester
 - Overbelastingsforfangenhet - grunnet motsatt ben halt/ikke vektbærende





Bilder: Fred Hellings

Hvordan forårsaker hyperinsulinemi forfangenhet?



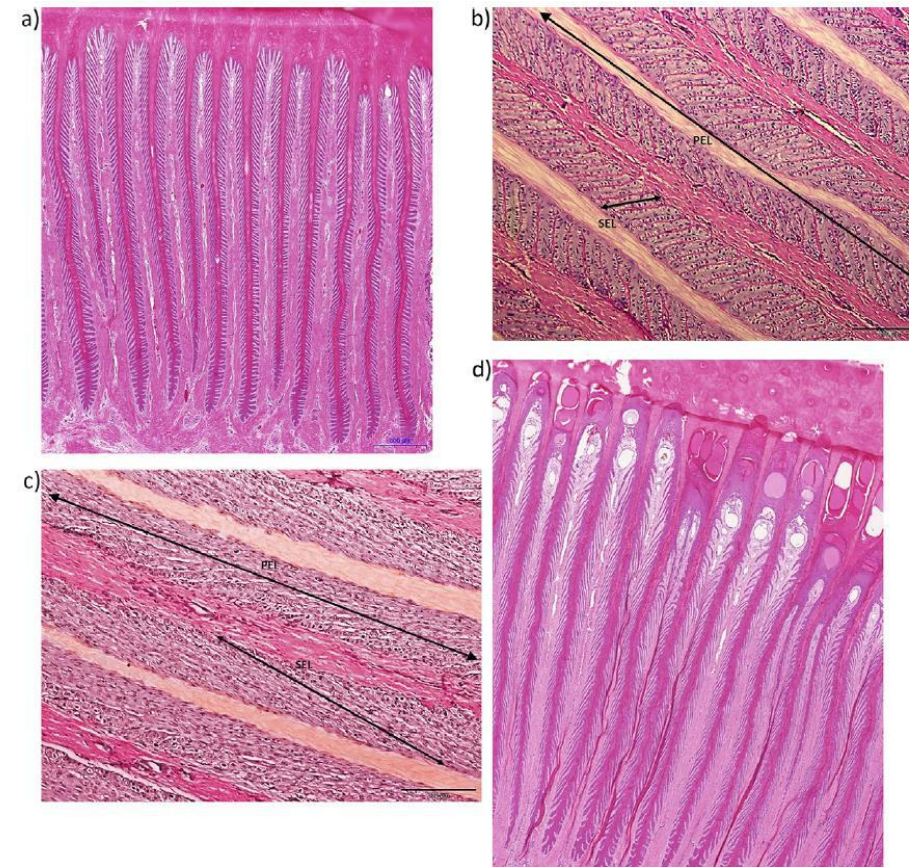
- Insulin induserer skade på celleskjelett i hoven som reduserer mekanisk styrke
 - Intracellulær signallering via Insulin-like growth factor receptor-1 (IGF-1)
 - Dysregulering → Forlengelse og apoptose av lamella celler
 - Minimal inflammasjon
 - Klinisk: lavgradig kronisk
- DDx Sepsis induisert forfangenhet
 - Skade til basement membrane og lokal inflammasjon og separasjon
 - Klinisk: akutt



Invited review

Paradigm shifts in understanding equine laminitis

J.C. Patterson-Kane^a, N.P. Karikoski^b, C.M. McGowan^{c,*}



Insulin og forfangenhet

- Hyperinsulinemi induserer forfangenhet eksperimentelt
 - >200 uU/ml over 5 dager, eller >500 uU/ml for 48 timer

- Risiko for forfangenhet i friske ponnier direkte relater til Insulin nivå :
 - Medium risk
 - Insulin: 21,6 - 45,2 uU/ml
 - → 20% utviklet forfangenhet
 - Høy risiko
 - Insulin > 45,2 uU/ml
 - → 69% utviklet forfangenhet
 - Ikke relatert til ACTH nivå

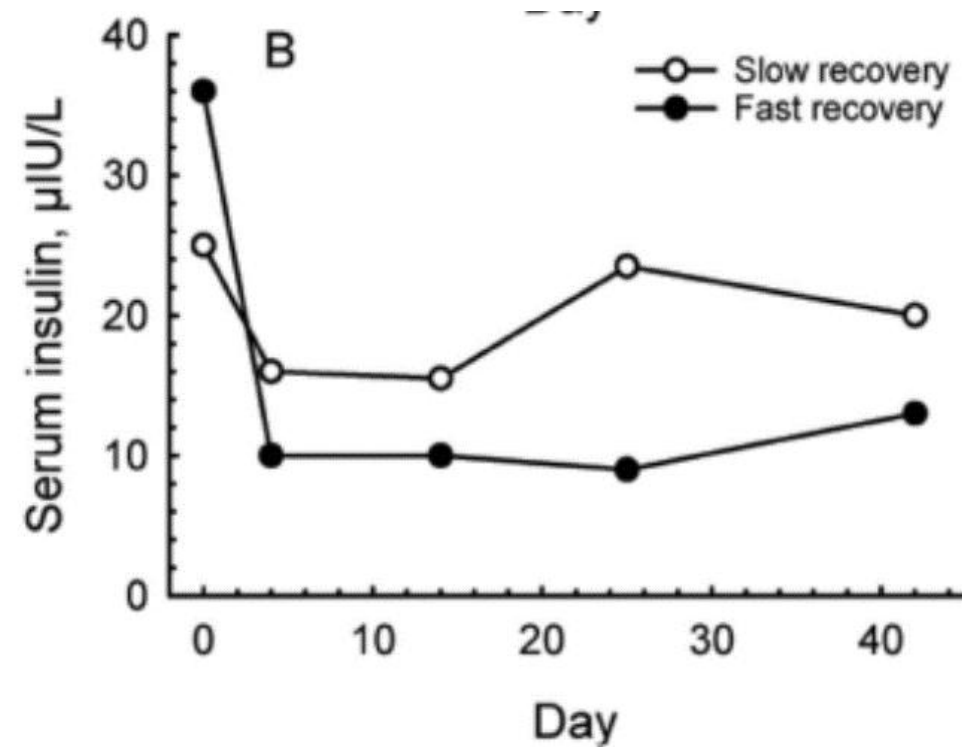
Predictors of laminitis development in a cohort of nonlaminitic ponies
Equine Vet J. 2023;55:12-23.

Edward J. Knowles^{1,2} | Jonathan Elliott¹ | Patricia A. Harris³ | Yu-Mei Chang¹ | Nicola J. Menzies-Gow¹



Reduksjon av insulin forbundet med klinisk forbedring

- Raskere reduksjon av serum insulin assosiert med raskere klinisk forbedring av forfangenhet (Sillence et al 2022)



Diagnostikk EMS/ID

- Basal Insulin
 - Lav diagnostisk sensitivitet/ høy spesifisitet
 - Nyttig for evaluering av nåværende diett og risiko
 - Hesten skal ikke sultes før prøven men unngå stivelse/sukker- kan spise høy/gress som normalt

- Oral sukker test (OST)- mange ulike protokoller
 - Sulting 3-6 timer, for eks fra midnatt (liten porsjon høy på kvelden)
 - Insulin 0 prøve og 60-90 min post sukker:
 - 0,45/0,15 ml/kg Kornsirup (karo light) > 63/45 uU/mL (Immulite 2000xpi)
 - 0,2 ml/kg Dansukker > 60 uU/mL (Immulite 2000xpi)
 - Glukose pulver i for eller nesesselgsonde (OGTT)
 - NB variasjon fra gang til gang opptil 30% forventes
 - Insulinrespons påvirkes av diett (stivelse/sukkerinnhold), transitt tid, absorpsjon, incretin respons og insulin utskillelse
 - **Overdreven insulin økning indikerer Insulin dysregulering**



Vurdering av hold



Recording chart

You can input your monthly records in the chart below. Choose cm or inches as appropriate.

Horse/pony name:

Year & month	Condition scores				CNS	Body (cm or inches)		Neck (cm or inches)			
	BCS section:					Body length	Heart girth	Neck length	Neck 0.5	Neck 0.25	Neck 0.75
	1	2	3	Average							
Jan											
Feb											
Mar											
Apr											
May											
Jun											
Jul											
Aug											
Sep											
Oct											
Nov											
Dec											



Bilder Siv Hanche Olsen

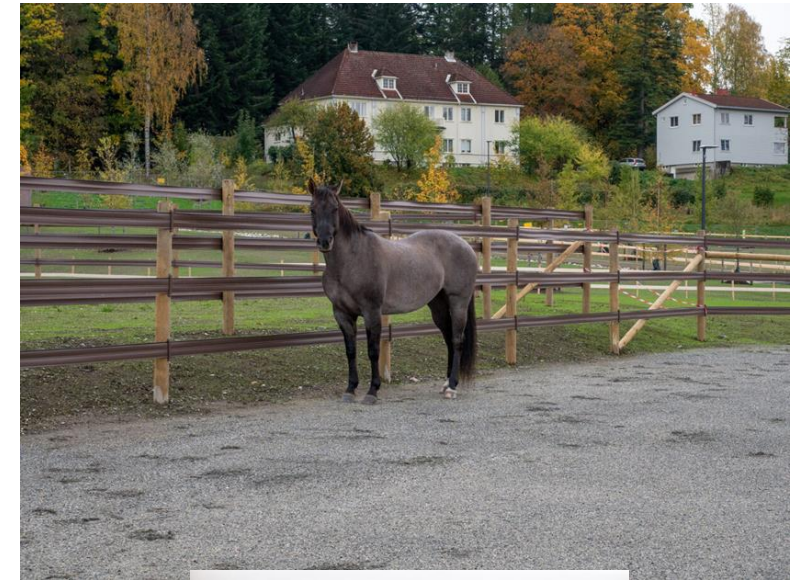


<https://www.beva.org.uk/Guidance-and-Resources/Routine-Healthcare/Equine-Obesity>

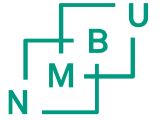
Foring av overvektig hest med ID



- Sandpaddock uten gress
- Ingen godbiter, ikke kraftfor
- Høy/grovfor med lavt sukkerinnhold (<10%)
 - Må foreta grovfor analyse både for sukker og tørrstoff (TS)
 - Mengden høy anbefalt max 1,5%/kg TS
 - Bløtlegging av høy 1-2 t
- Mineral/vitamin supplement
- Forlenge tyggetiden reduserer svingninger i insulinet
 - Små måltider, finmasket høynett, blande i halm, foringsmaskin
- Ensilert grovfor generelt høyere insulin respons enn tørt høy- unngå



Foring av overvektig hest med ID



- Test insulin respons 1 t etter foring
- Vei/måleband/holdvurdering 1x per mnd
 - Mål vektreduksjon 0,5-1,0 % /uke
 - Reduser høy gradvis til 1,2%/kg TS
 - Fortsett til når mål om holdvurdering 3/5 eller 5/9
- Når introdusere gress??
 - Kliniske symptomer på forfangenhet borte, og slanket til ønsket nivå-gradvis introduser gress og test insulin respons 1-2 timer etter tilgang til gress
 - Gressmaske/munnkurv???



Behandling overvektig hest – mosjon!

- Ekstremt viktig for å bidra til vekttap og øke insulin sensitivitet
 - Kontraindisert om forfangen!
- Om tidligere forfangen men smertefri og stabil:
 - Lav intensitet mosjon på mykt underlag, som for eks trav/gallop med hjertefrekvens 130-150 > 30 min. > 3 x/uke
- For hester med ID som ikke har vært forfangenhet
 - Moderat intensitet mosjon, som for eks gallop med hjertefrekvens 150 -170 > 30 min., > 5 x/uke
- 15 min. trav med 5 min. opp- og nedvarming, 5 x/uke øker insulin sensitivitet i overvektige hester



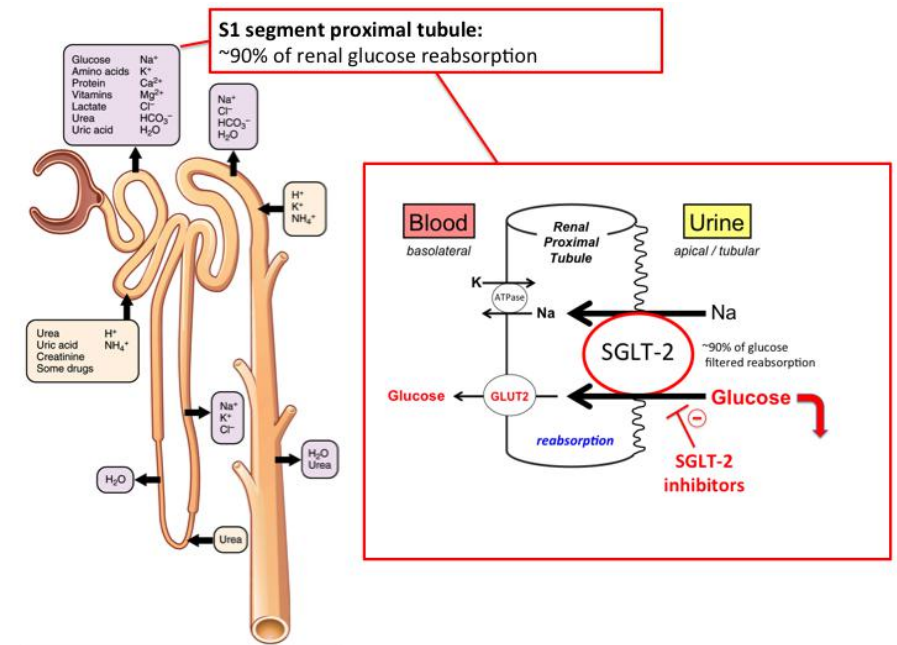
Forebygging og videre oppfølging

- Monitorer insulin respons til diett, og ved skifte av for/beite
 - For eks la gresse 1-2 timer, sett inn, ta blod 1-2 t etterpå
 - Husk forandringer i gress sukker avhengig av sesong, temperatur, nedbør
 - Ved testing på grovfor la spise to timer deretter ta blodprøve for insulin
 - Sesongvariasjoner i nordre hemisfere- insulin høyere i des-jan-feb
- Monitorer for tegn på forfangenhet, og jevnlig hovpleie/skoning!



Medisiner?

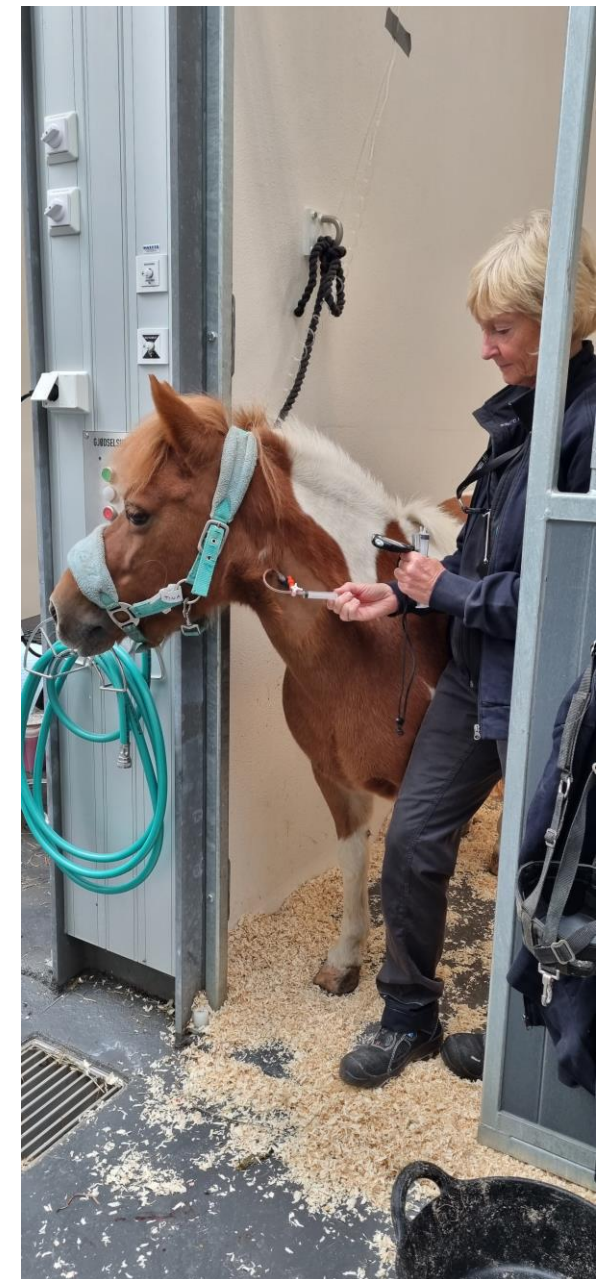
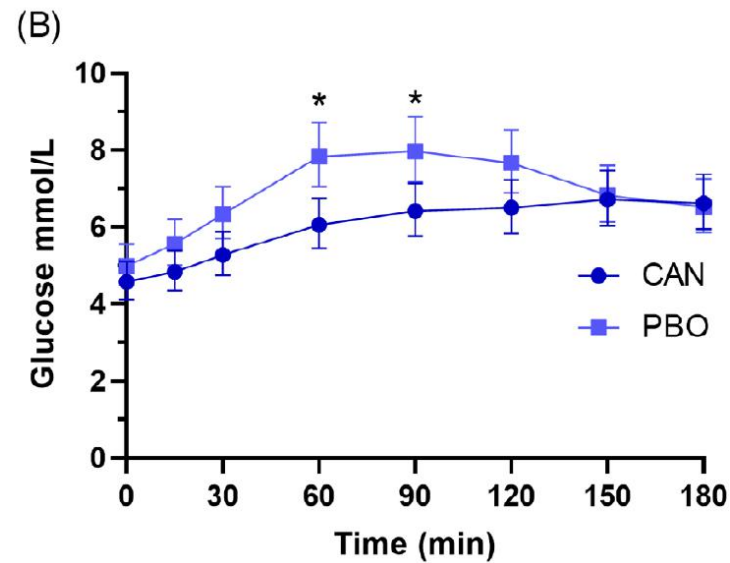
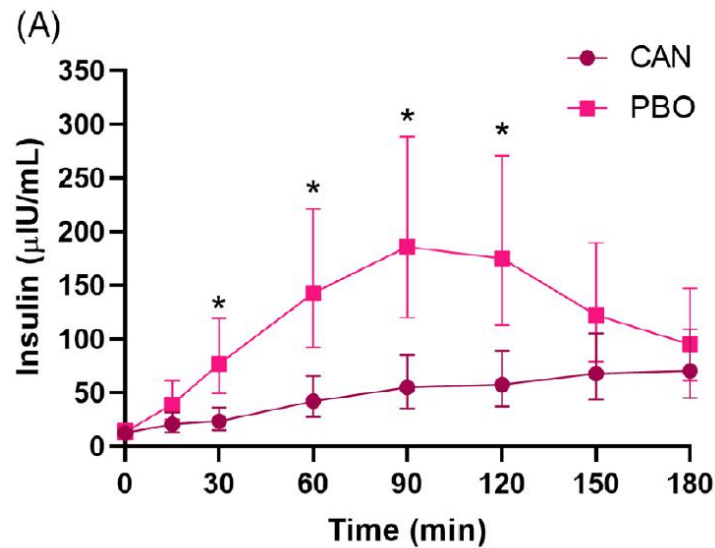
- Natrium-glukose co-transporter 2 (SGLT2) hemmere
 - canagliflozin/ertugliflozin/velagliflozin
- Stopper resorpsjon av glukose i nyrer
 - NB høy risiko for hyperlipemi, også mulig nedsatt leverfunksjon
 - Regelmessige blodprøver for triglyserider, leverenzymmer og Insulin for eks. d 7, d 14 og deretter hver 1-3. mnd.
 - Ikke bruk i inappetente hester
 - Glukosuri- risiko for bakteriell cystitt
 - Minimer behandlingstid til 3 mndr- usikre negative langtidseffekter



Short-term effects of canagliflozin on glucose and insulin responses in insulin dysregulated horses: A randomized, placebo-controlled, double-blind, study

Sanna Lindåse¹ | Katarina Nostell¹ | Anders Forslund² | Peter Bergsten^{2,3} | Johan Bröjer¹

- 16 hester med EMS/ID
- Canagliflozin 0,6mg/kg sid versus placebo 3 uker



Andre medisiner

➤ Metformin hydroklorid

- Øker insulin sensitivitet hos mennesker
- Lav og varierende absorpsjon i hester
- Tap av effekt over tid
- Ingen god dokumentert effekt hos hester

➤ Levothyroxin

- Øker metaboliske prosesser, øker opptak av glukose i muskler og øker insulin sensitivitet
- Øker fett nedbryting
- Kontroversielt -? kardiotoxisk
- Ikke dokumentert effekt eller sikkerhet hos hester

Oppsummering EMS/ID

- Kjernen i EMS er Insulin Dysregulering
- Ikke alle feite hester/ponnier har ID/EMS
- Tynne hester kan også ha ID/EMS
- Hyperinsulinemi er årsak til forfangenhet
- Diet og mosjon viktigste behandling
- Medisiner aktuelt i utvalgte kasus



PPID = Pituitary Pars Intermedia Dysfunction



- Vanligste endokrine lidelse hos hest
 - Økende forekomst ved økende alder
 - 20-25 % av hester over 15 år → 30% i hester over 30 år
 - Yngste rapporterte hest 7 år- uvanlig < 10 år
 - Lik forekomst mellom hopper og vallaker/hingster
 - Ingen spesifikke raseforskjeller
- Alders relatert degenerasjon av dopaminergiske nevroner i hypothalamus
 - Pars intermedia hyperplasi/hypertrofi/adenom
 - Økt nivå POMC peptider
 - **ACTH, α -MSH, β -End, CLIP**

Received: 23 May 2023 | Accepted: 19 August 2023
DOI: 10.1111/evj.14009

EVIDENCE REVIEW

Equine Veterinary Journal WILEY

BEVA primary care clinical guidelines: Diagnosis and management of equine pituitary pars intermedia dysfunction



Invited Review

Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors

J.L. Ireland, C.M. McGowan*

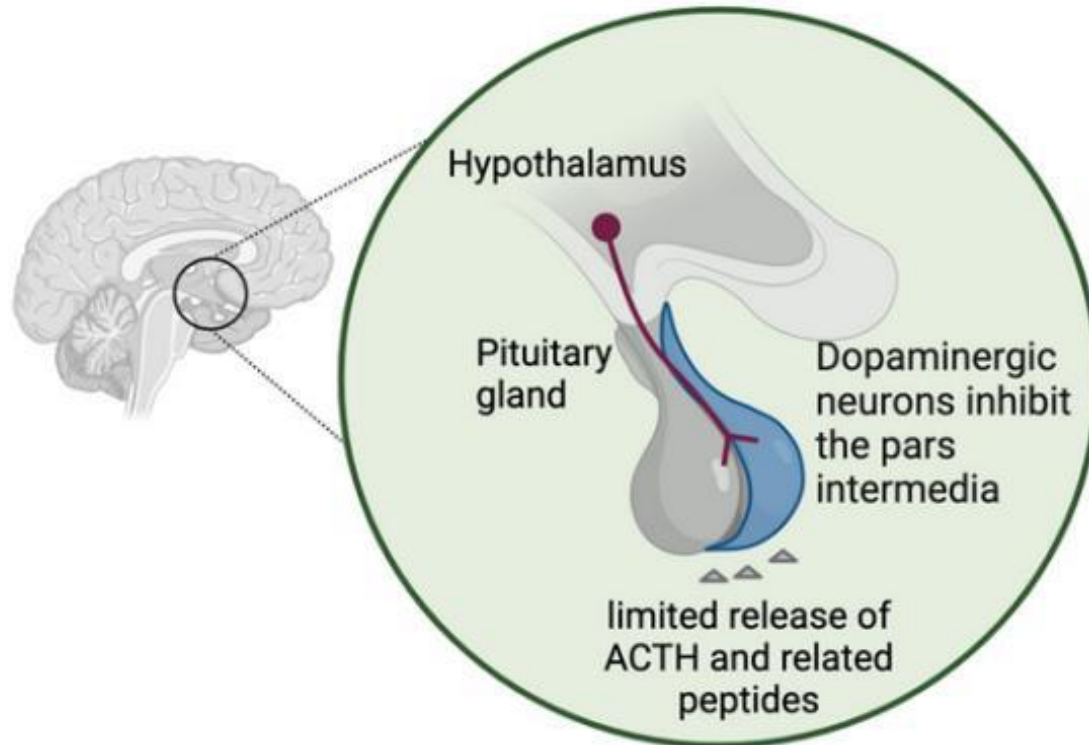
Department of Equine Clinical Science, Institute of Veterinary Science, Leahurst Campus, The University of Liverpool, Wirral, CH64 7TE, United Kingdom



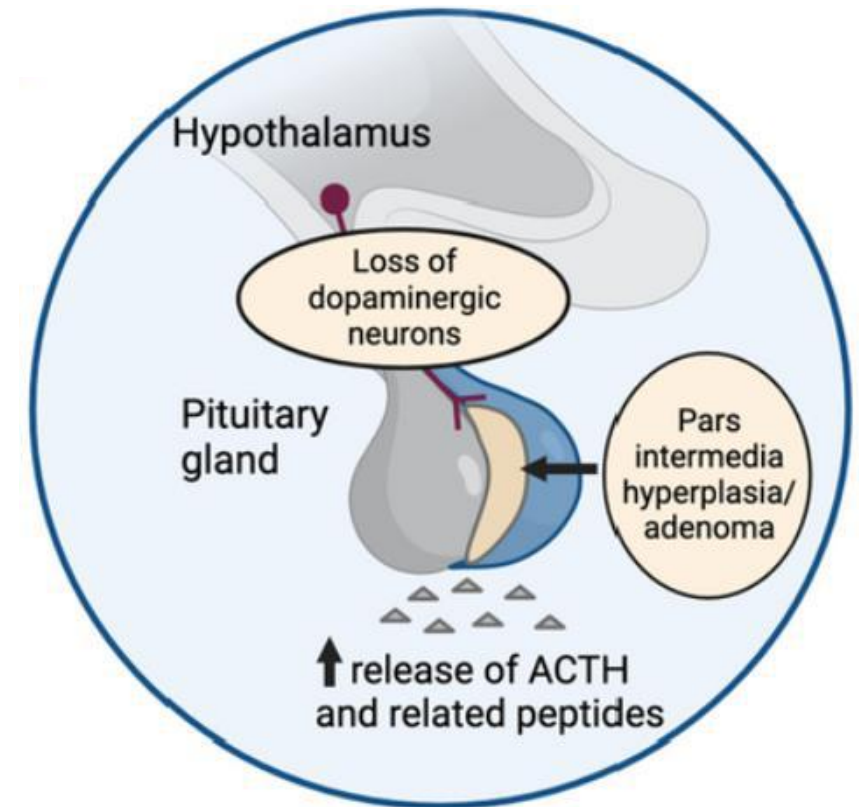
Pathogenese PPID







Frisk hest:



PPID hest:



BEVA primary care clinical guidelines: Diagnosis and management of equine pituitary pars intermedia dysfunction

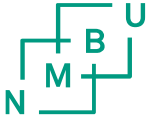
Nicola J. Menzies-Gow¹  | Heidi E. Banse²  | Aimi Duff³ | Nicholas Hart¹ |
Joanne L. Ireland⁴ | Edward J. Knowles⁵  | Dianne McFarlane⁶ | David Rendle⁷ 

- Evidens basert primary care guidelines publisert fra BEVA 2023
 - Systematisk og objektiv gjennomgang av litteraturen → kliniske retningslinjer

Resultater

- Generell eller regional hypertrichose (= forsinket/unormal røyting) mest vanlig kliniske tegn i alle studier
- Forfangenhet, utbulende supraorbitale fettputer, regional fett deponering overlapper med EMS

Kliniske tegn

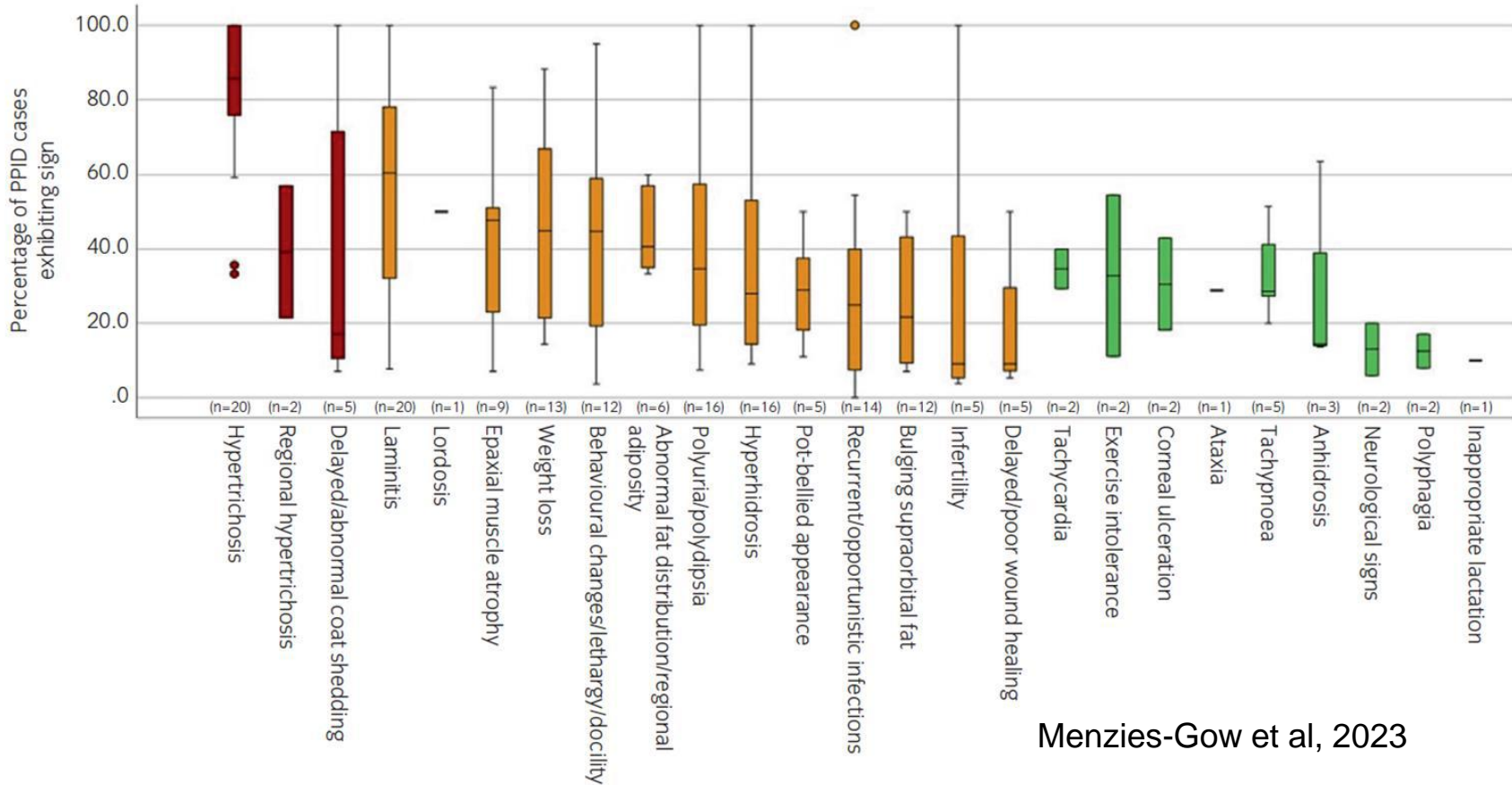


Received: 23 May 2023 | Accepted: 19 August 2023
 DOI: 10.1111/evj.14009

EVIDENCE REVIEW



BEVA primary care clinical guidelines: Diagnosis and management of equine pituitary pars intermedia dysfunction

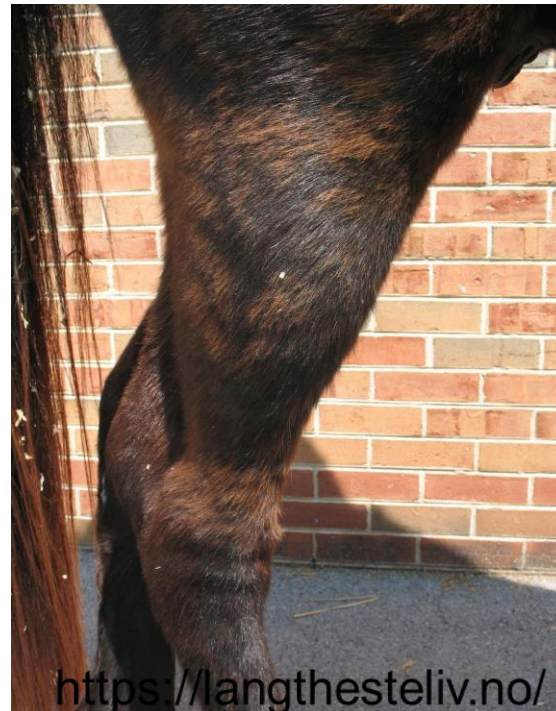


Menzies-Gow et al, 2023

Kliniske tegn

➤ Hypertrichose

- 70 % (65-75%)
- Patognomonisk
- Regional eller generell
 - Ponnier > hester
 - +/-forsinket/unormal røyting



Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvjl

ELSEVIER

Invited Review

Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors

J.L. Ireland, C.M. McGowan*

Department of Equine Clinical Science, Institute of Veterinary Science, Leahurst Campus, The University of Liverpool, Wirral, CH64 7TE, United Kingdom

Check for updates

Kliniske tegn

➤ Forfangenhet

- 50 % (43-54%)
 - PPID gir økt risiko for å utvikle forfangenhet (OR= 4,6)
- ID vanlig i PPID
 - 33% av PPID hester hadde hyperinsulinemi, sammenlignet med 3% av friske (McGowan 2013)
 - Hester med hyperinsulinemia (> 20 uIU/ml) har økt risiko for å bli diagnostisert med PPID (OR 2,67)
 - Histologiske forandringer i hoven forenelig med forfangenhet funnet i hester med PPID og hyperinsulinemi, men ikke i hester med PPID uten hyperinsulinemi (Karikoski 2016)



Invited Review

Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors



J.L. Ireland, C.M. McGowan*

Department of Equine Clinical Science, Institute of Veterinary Science, Leahurst Campus, The University of Liverpool, Wirral, CH64 7TE, United Kingdom

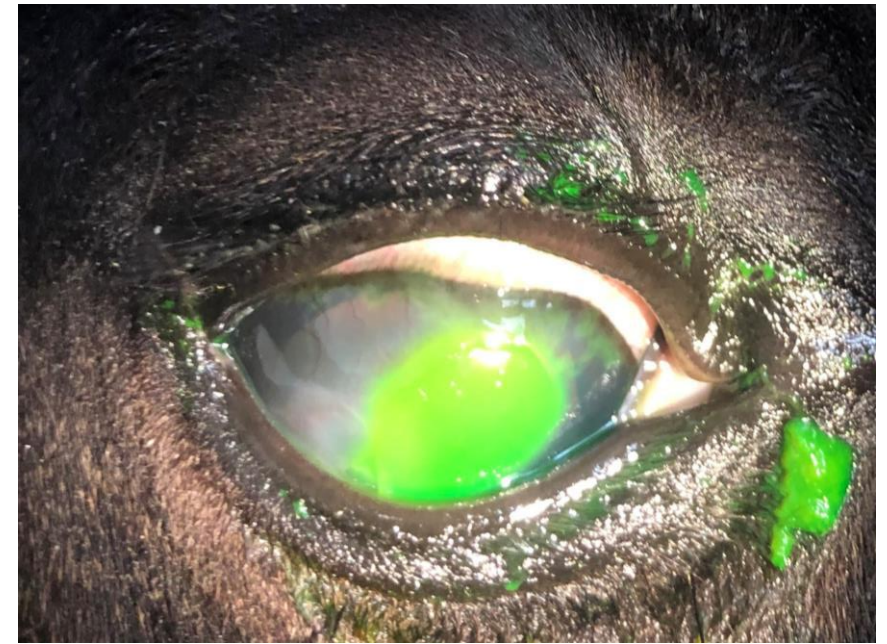


Bilder: Fred Helling



DOB: 01/01/1992 Sex: M
Acq Dt: 05/30/2011
Acq Tm: 14:52:07.000000

Kliniske tegn



<https://langthesteliv.no/>

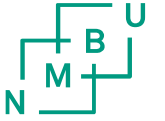


<https://langthesteliv.no/>

Laboratorie funn – uspesifikke funn

- Mild anemi, neutrofili (18-75%), lymfopeni (25-100%).
- Hyperinsulinemi, hyperglycemi (29-100%), økte leverenzzymer (6-75%), glukosuri (20-77%)
- Høy innvollsormbyrde

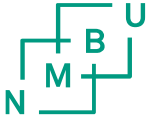
Diagnostikk



- ACTH i plasma
 - Vær obs- mange fallgruver
 - Fysiologisk store variasjoner i ACTH nivå
 - Årstid, rase, smerte, stress
 - Ulike målemetoder/laboratorier gir ulike resultat
 - Håndtering av prøven
 - Mange ulike peptider fra Pars Intermedia
 - α -MSH, β -Endorfin, CLIP
 - Kliniske symptomer ikke direkte relatert til ACTH nivå
- Basal cortisol- ingen korrelasjon med PPID status



Hvordan ta blodprøver for ACTH



- Ta blod i EDTA når som helst på døgnet
- Holdes kjølig (kjøleboks med is, kjøleskap)
- Separer plasma innen 36 timer, helst sentrifugere
 - Ev la stå kjølig og pipetter av plasma innen 4 timer
- Transport til lab i kjøleboks med is over natten
- Sentrifugert plasma kan fryses, men unngå opptining
 - Oppbevaring av plasma fører til redusert ACTH
 - Stabilt
 - <7d i kjøleskap, <30d ved -20°C, < 60d ved -80°C



The accuracy of ACTH as a biomarker for pituitary pars intermedia dysfunction in horses: A systematic review and meta-analysis



James C. Meyer¹  | László M. Hunyadi² | José M. Ordóñez-Mena³

Diagnostisk presisjon avhengig av sykdomsprevalens:

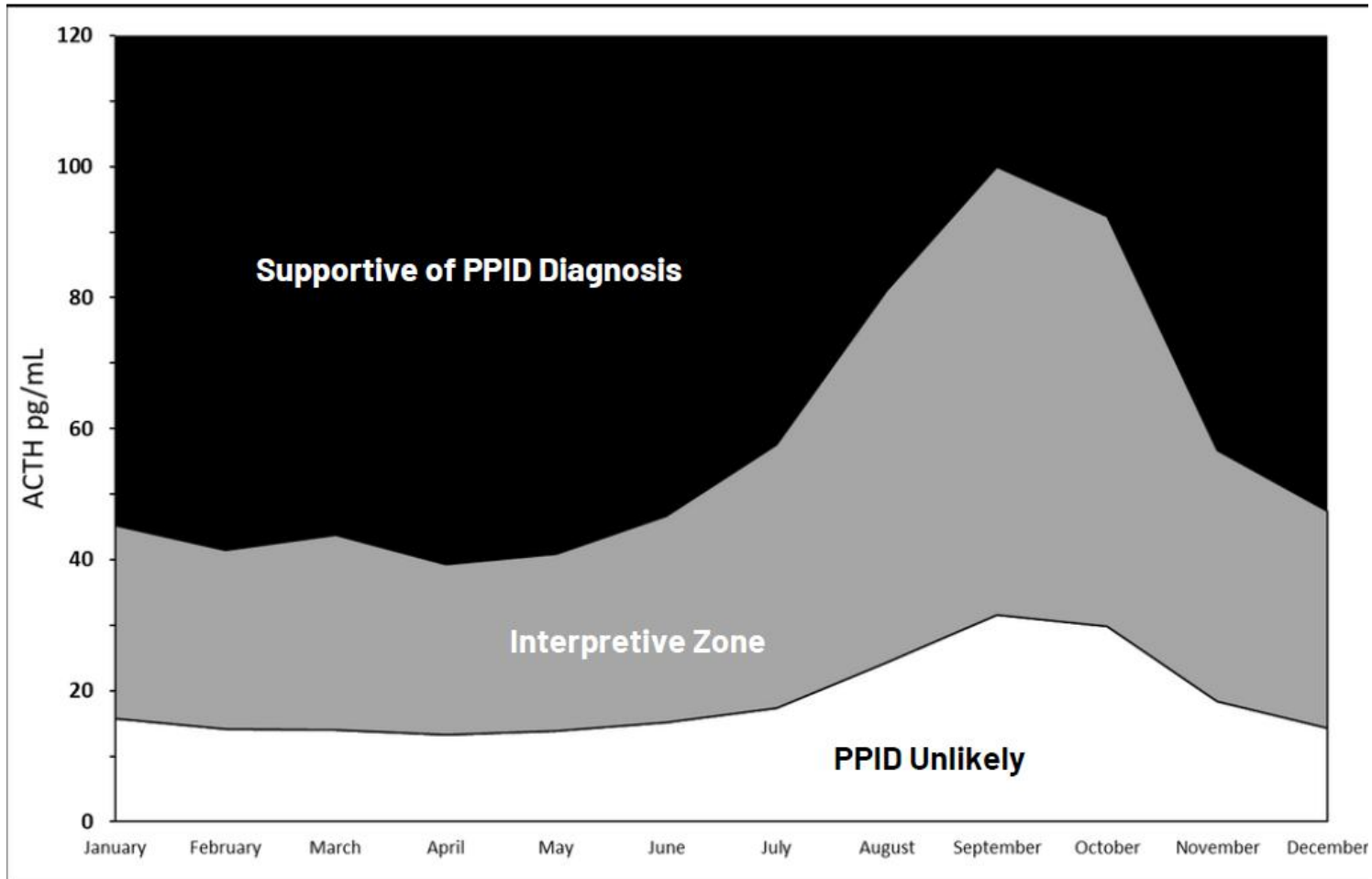
- 2% → 127/7 falske positive/falske negative per 1000 hester
- 20% → 104/68 falske positive/falske negative per 1000 hester
- 90% → 13/306 falske positive/falske negative per 1000 hester

Konklusjon:

- Hest med kliniske tegn: testen har høy sensitivitet og spesifisitet
- Screening av yngre hester eller hester uten kliniske tegn er IKKE anbefalt

Conclusions: Less biased studies examining diagnostic accuracy of ACTH are needed. In horses with a high pretest probability of PPID, ACTH may be a functional “rule-in” test. Baseline ACTH is not recommended for screening purposes or use in horses without clinical signs of PPID.

Tolkning av ACTH verdier



EEG website: <http://sites.tufts.edu/equineendogroup>.

- Gråsoner stor!
 - Klinisk tegn må brukes til å sikre riktig diagnose
- Eldre hester med kliniske tegn bruk nedre grense
- Yngre hester med få kliniske tegn bruk øvre grense

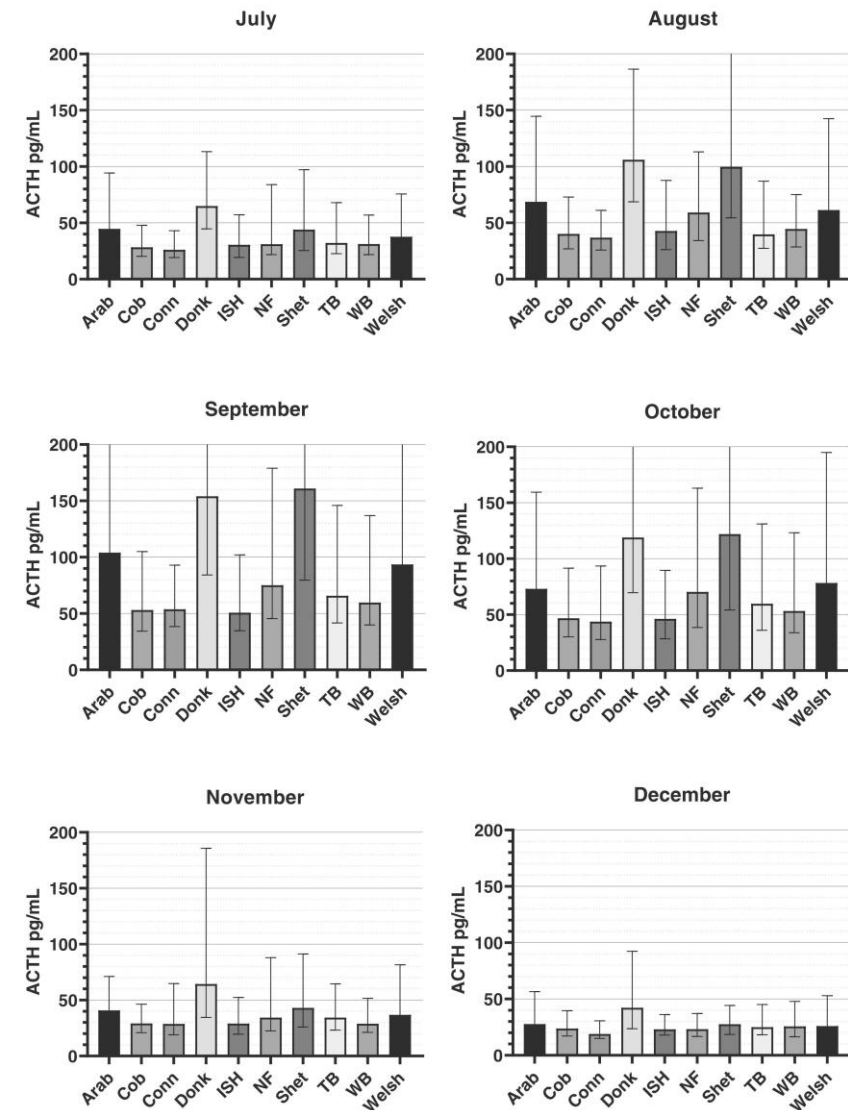


Tolkning av ACTH verdier

- ACTH påvirkes av akutt stress (som transport) eller klinisk sykdom
- Mild til moderat smerte (som forfangenhet) kan påvirke ACTH respons
- Påvirkes ikke av samtidig testing for ID
- Geografiske forskjeller, bruk referanseverdier for regionUnngå prøvetaking innen 30 min etter transport eller om hesten er tydelig stresset
- Lavgradig til moderat smerte over 24 timer påvirker testresultatene i liten grad
- Testing kan gjøres i forfangne hester men best å utsett til akutt smerte under kontroll
- Testing for ACTH påvirkes minimalt av sedasjon

Raser og geografi

- Nøysomme raser/ponnier høyere ACTH om høsten ift hester
- Arabere og esel høyere ACTH verdier året rundt
- Variasjon med breddegrad
 - ?Norge nord versus sør?



The effect of month and breed on plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in equids. Durham et al, 2022

TRH stimuleringsstest

➤ Kan brukes for å bekrefte PPID om klinisk mistanke men usikker ACTH resultater, spesielt i tidlig PPID

➤ Metode

➤ Ta 0 prøve for ACTH

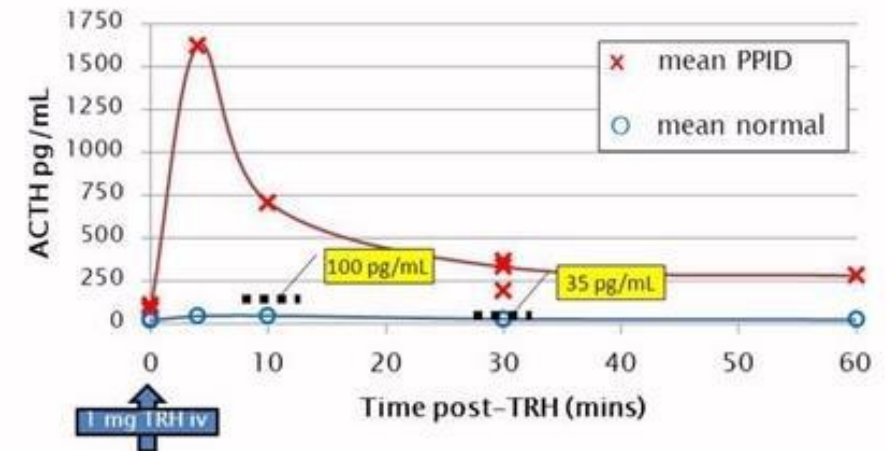
➤ Injiser 0,5mg (ponni) eller 1mg (hest) TRH intravenøst

➤ Ta blod presis 10 minutter etter (og 30 min om mulig) for ACTH

➤ NB Høst: Mange friske hester har høy respons (fysiologisk)

➤ Anbefales derfor **ikke til å diagnostisere** PPID om høsten (falske positive)

➤ Bør brukes til å **utelukke** PPID på denne årstiden



Data from: McFarlane et al 2005, Beech et al 2007, 2011

Behandling

- Pergolid
 - Dopamin agonist
 - 1mg/hest eller 0,5mg /ponni po q24t
 - 2ug/kg po q 24t, max 4ug/kg po q 24t

- Bivirkninger som anoreksi/reduisert appetitt kan forekomme



Klinisk forbedring ved behandling med pergolid

- 28 publikasjoner
- Forbedring i minst en klinisk symptom med pergolid i over 76% av hester
 - Hypertrikose 30-100%
 - Fett distribusjon 0-33%
 - Hyperhidrose 15-45%
 - Slapphet/nedsatt prestasjon 20-47%
 - Muskeltap 21-46%
 - Forfangenhet 32—75%



- **Konklusjon: forbedrer kliniske symptomer i de fleste dyr, MEN placebo studier mangler, derfor ko-intervenering som diett, skoning, management viktig del av dette!**

Hvordan påvirker pergolid ACTH konsentrasjon?



- 28 publikasjoner
- Klinisk respons > 75% av hester
- ACTH reduksjon i 40-74 % av hestene
- ACTH tilbake til normal i 28-74% av hestene
- Reduksjon i ACTH sett fra 8 dager til over 3 mnd. etter start behandling
- Eldre hester oftere vedvarende høy ACTH



Påvirker pergolid Insulin?



- Insulin direkte relatert til risiko for forfangenhet
- Ca 1/3 av hester med PPID har også Insulin Dysregulering
- Ikke evidens for at Pergolid påvirker Insulin
- Klinisk montering og **kontroll av Insulin er viktigere** enn ACTH nivå for kontroll og forebygging av forfangenhet
- ACTH nivå er ikke assosiert med forfangenhet alene

BEVA primary care clinical guidelines: Diagnosis and management of equine pituitary pars intermedia dysfunction

Nicola J. Menzies-Gow¹ | Heidi E. Banse² | Aimi Duff³ | Nicholas Hart¹ |
Joanne L. Ireland⁴ | Edward J. Knowles⁵ | Dianne McFarlane⁶ | David Rendle⁷



Oppfølging av hester med PPID

- Om anoreksi- stop dose 2-3 dager, deretter gradvis tilbake, kan øke med 0,5mg hver 2. – 4. uke
- Evaluere kliniske symptomer og ACTH etter 1-3 mnd., deretter hver 6-12 mnd.
 - Klinikk viktigere enn ACTH nivå
 - Kan øke dose med 1-2ug/kg (0,5-1 mg/500kg) om ikke klinisk respons
- VIKTIG: regelmessig kontroll av tenner, innvollsparasitter, hovpleie, barbering
- Diett- tilpasset individuelt, proteinrik med lavt sukker innhold om ID
- Regelmessig sjekk av Insulin status
- **Forbedring i kliniske symptomer og Insulin respons viktigere enn ACTH verdier!**



Oppsummering PPID

- ACTH nivå store fysiologiske variasjoner
- Diagnose av PPID basert på kombinasjon av ACTH og kliniske tegn
- Alle hester med PPID bør testes for ID
- Pergolid effektiv behandling, men ID må behandles i tillegg for å kontrollere forfangenhet



A photograph of a sunset over a savanna landscape. The sun is a bright yellow-orange circle in the center of the frame, partially obscured by the dark silhouettes of acacia trees. The sky is a gradient of orange and red, with some wispy clouds. The foreground is dark and filled with the silhouettes of trees and bushes.

Takk for oppmerksomheten!