

Tarmmikrobiotans inverkan på hundens hälsa, samt hur råutfodring påverkar tarmmikrobiotan hos hund



Anna Medved

Examensarbete för kandidatexamen, 15 hp

Agronomprogrammet – Husdjur

Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens utfodring och vård, 634

Uppsala 2018

Tarmmikrobiotans inverkan på hundens hälsa, samt hur råutfodring påverkar tarmmikrobiotan hos hund

The influence of the gut microbiota on the health of the dog, and how raw feeding affects the gut microbiota in dogs

Anna Medved

Handledare: Hanna Palmqvist, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Bitr. Handledare: Torbjörn Lundh, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Examinator: Birgitta Åhman, SLU, Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet - Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn, delnr: Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens utfodring och vård, 634

Omslagsbild: (Anna Medved)

Nyckelord: Tarmmikrobiota hund råutfodring barf färskfoder naturlig diet sjukdomar

Key words: Gut microbiota canine rawfed diet barf diseases

Abstract

The interest in raw feeding of dogs has increased significantly in recent years, and the interest to ease or prevent common health problems in dogs with diet has become a trend. The gut microbiota has a role in common diseases such as allergy and inflammatory bowel disease (IBD) and it also has a role in the immune system. The aim of this study was to investigate how the gut microbiota affects the health of the dog, and how raw feeding affects the gut microbiota in dogs. Studies have shown that dogs who were fed raw feed with a large proportion of meat, and little- or no carbohydrates, showed increased microbial diversity and had an increased number of microbial groups that are negatively correlated with IBD and allergy. An increase of microbial groups that stimulate Immunoglobulin A (IgA) were also observed. There was also an increase of microbial groups that are negatively correlated with short chain fatty acids (SCFA), which may adversely affect the immune system. The conclusion is that raw feeding affects the microbiota as mentioned above and that the gut microbiota affects the health of the dog when it comes to the immune system, allergy, IBD and in some cases obesity and cancer. Raw feeding could potentially help to ease or prevent diseases such as allergy, IBD and possibly even cancer and obesity. Some microbial groups, that are linked to diet, have been observed to affect these diseases, but more studies need to be conducted to examine how raw feeding affects dogs with these diseases. Studies also need to investigate whether the effects on the microbiota depends on if the feed is raw or the nutritional composition (especially the carbohydrates).

Sammanfattning

Intresset för råutfodring av hund har ökat markant de senaste åren, och intresset för att lindra eller förebygga vanligt förekommande hälsoproblem hos hund med diet har blivit en trend. Det har visat sig att tarmmikrobiotan har en roll i vanligt förekommande sjukdomar så som allergi och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och spelar dessutom roll i immunförsvaret. Syftet med studien är att granska vad tarmmikrobiotan har för inverkan på hälsan hos hund, samt granska hur råutfodring påverkar mikrobiotan hos hund. Studier har visat att råutfodrade hundar hade en större mikrobiell diversitet och en ökad mängd av mikrobiella grupper som är negativt korrelerade med IBD och allergi. Dessutom dokumenterades en ökning av mikrobiella grupper som stimulerar produktionen av immunoglobulin A (IgA). Det sågs även en ökning av mikrobiella grupper som är negativt korrelerade med kortkedjade fettsyror (SCFA) vilket kan ha en negativ effekt på immunförsvaret. Slutsatsen är att råutfodring påverkar tarmmikrobiotan så som det nämndes ovan, samt att tarmmikrobiotan påverkar hundens hälsa när det kommer till immunförsvaret, allergi, IBD och i vissa fall även cancer och övervikt. Råutfodring skulle eventuellt kunna bidra till att lindra eller förebygga sjukdomar som allergi, IBD och eventuellt även cancer och övervikt. Vissa mikrobiella grupper, som är kopplade till diet, har setts spela roll i dessa sjukdomar, men fler studier behöver utföras där det undersökts hur råutfodring påverkar hundar med dessa sjukdomar. Det skulle även behöva utföras studier där det undersöks vilka effekter som beror på att födan är rå och vilka som beror på näringssammansättningen, speciellt mängden kolhydrater.

Inledning

Hunden sägs vara människans bästa vän, och på senare år har medvetenheten ökat för hundens hälsa och hur ägaren i sin tur kan påverka förloppet av vissa sjukdomar genom diet. Med egenkomponerad mat har vissa veterinärer sett förbättringar hos hundar som har problem med allergier, matsmältning och metaboliska störningar och det har även observerats förhindra uppkomst av urinsten, diarré och öroninfektioner (Stogdale & Diehl, 2003). Dessa observerade förbättringar saknar dock vetenskaplig evidens. Det finns de som inte är lika optimistiska till att utfodra sällskapsdjur med färska råvaror då det finns risk att zoonotiska patogener sprids till både människor och djur (Bree *et al.*, 2018). Det finns dessutom risk för nutritionella obalanser i egenkomponerad mat, både tillagat och med råa råvaror (Remillard, 2008).

Intresset för att utfodra hundar med färska råvaror har ökat markant de senaste åren (Bree *et al.*, 2018). Utfodring med färska råvaror kan delas upp i två olika kategorier. Dessa är färskfoder och biologiskt anpassad rå föda (BARF). Båda varianterna har rått kött som bas, men färskfoder innehåller tillsatta vitaminer, mineraler och eventuellt även spannmål som oftast är kokt. BARF innehåller varken spannmål eller tillsatta näringsämnen (MUSH, 2013), utan baseras istället på färskt kött, ben, inälvor och grönsaker (BARF, 2015). I det här arbetet kommer termen ”råutfodring” användas som samlingsord för båda kategorierna.

Studier har visat att gener som kodar för specifika protein kan slås på eller av beroende på diet och kan därmed ha effekt på hälsa och eventuella sjukdomar (Craig, 2016). Det har även dokumenterats att tarmmikrobiota, som kan påverkas av diet (Ferreira *et al.*, 2014; Deng & Swanson, 2015), interagerar med värdens, både hundens och människans, hälsa och immunförsvar (Suchodolski & Simpson, 2013; Kim *et al.*, 2017). Råutfodring har oftast mer fett och protein som energi- och näringskälla medan torrfoder baseras mer på kolhydrater i form av stärkelse som främsta energikällan (VOM og hundemat Sverige, 2018). Mängden protein, fett och kolhydrater kommer i sin tur att påverka hur den mikrobiella sammansättningen i tarmen ser ut (Riaz Rajoka *et al.*, 2017). Näringämnen bryts ner till mindre beståndsdelar i tunntarmen där det mesta tas upp av djuret (Case *et al.*, 2011). Det som inte tas upp används i sin tur som näring till mikroberna som fermenterar dessa till diverse metaboliter, där kortkedjade fettsyror (SCFA) ingår (Riaz Rajoka *et al.*, 2017).

En balanserad tarmmikrobiota är nödvändig för värdens hälsa eftersom den interagerar med immunförsvaret, skyddar mot enteropatogener och bidrar med ett nutritionellt värde i form av SCFA (Suchodolski, 2016). Det har visat sig att hundar och människor har en snarlik tarmmikrobiota (Swanson *et al.*, 2011; Deng & Swanson, 2015; Santoro & Rodrigues Hoffmann, 2016) och tarmmikrobiota har hos människor setts spela roll i den gastro-intestinala hälsan (mag- och tarm hälsan), immunförsvaret, fetma och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) (Frank *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2015). Dysbios, dvs obalans i tarmmikrobiota, kan leda till gastro-intestinala problem som i sin tur kan leda till metaboliska störningar (Deng & Swanson, 2015). Tarmmikrobiota har även dokumenterats påverka viktminskning hos överviktiga hundar (Kieler *et al.*, 2017). Tarmmikrobiota har

också påvisats spela roll hos hundar med malignt lymfom, vilket är den vanligaste cancerformen hos hund (Gavazza *et al.*, 2018).

Syftet med den här litteraturstudien är att granska vad tarmmikrobiotan har för inverkan på hundens hälsa när det kommer till immunförsvaret, allergi och IBD, samt hur råutfodring påverkar tarmmikrobiotan hos hund.

Litteraturstudie

Tarmmikrobiotans inverkan på immunförsvaret

Immunförsvarets utveckling påverkas i ett tidigt stadium av exponering för mikrober. I vetenskapliga försök utförda på djur som växt upp i en steril miljö, och därmed saknar tarmmikrobiota, har djuren haft svårt att utveckla sin lymfoida vävnad i exempelvis tarmmukosan (Tizard & Jones, 2018). Författarna nämner att immunförvarsaktiviteten till största del finns i tarmarna och det uppskattas att ca 80 % av aktiverade B-celler finns i tarmarna.

Det finns fem dominanta bakteriestammar i tarmen hos hund. Dessa är *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* och *Proteobacteria* (Bermingham *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017). Bakteriestammarna består av många undergrupper (Figur 1) som kan innehålla både patogener och hälsofrämjande bakterier.



Figur 1. Taxonomins uppbyggnad, fallande ordning från vänster till höger. Stam, familj och släkte är de grupper som tas upp i arbetet. Ibland är även art specificerad.

Det finns tre bakteriestammar som tros vara centrala i produktionen av SCFA. Dessa är *Firmicutes* (med släkten som *Ruminococcus* och *Faecalibacterium*), *Bacteroidetes* och *Actinobacteria*. Dessa stammar producerar SCFA vilket har en hämmande effekt på makrofager och stimulerar istället interleukin (IL)-10-utsöndrande Treg-celler som är anti-inflammatoriska (Tizard & Jones, 2018) och har därmed en direkt verkan på hälsan och immunförsvaret (Suchodolski & Simpson, 2013).

Brist på Treg-celler kan leda till att pro-inflammatoriska T-hjälpar (Th)-17 celler kan svara på mikrobiella antigener och kan därmed initiera en inflammation (Tizard & Jones, 2018). Mikrobiotan kan, genom att stimulera Treg-celler i tarmen med hjälp av SCFA, även stimulera Treg-celler i andra organ, exempelvis lungor och mjälten, och har därför en betydelse när det kommer till att hämma allergiska reaktioner (Gaboriau-Routhiau *et al.*, 2009). Det är inte enbart brist på Treg-celler som kan leda till inflammationer, även en reducerad mikrobiell diversitet samt mikrobiell överväxt hos hund kan leda till inflammation (Xenoulis *et al.*, 2008). SCFA bidrar till stimulation av Treg-celler, men det har även visat sig

att den kortkedjade fettsyran butyrat förhindrar epigenetiska förändringar, dvs hur DNA uttrycks pga yttre miljöfaktorer. Detta sker genom att butyrat hämmar histon-deacetylaser (enzymer som ändrar DNA uttryck) (Tizard & Jones, 2018). Butyrat ökade dessutom barriärfunktioner i tarmen (Tizard & Jones, 2018). Av de tre SCFA (acetat, propionat och butyrat) har butyrat störst effekt på sänkningen av pro-inflammatoriska cytokiner (Chang *et al.*, 2014).

Immunoglobulin A (IgA) är också en viktig bidragande faktor till immunförsvaret då det förhindrar intrång i tarmmukosan av patogener, virus och makromolekylära antigener (Corthésy, 2013). Det har visats sig att ett tillskott av probiotikan med arten *Enterococcus faecium* har dokumenterad inverkan på immunfunktioner hos unga hundar (Benyacoub *et al.*, 2003), där hundarna som fick tillskottet hade högre halt av IgA i feces än kontrollgruppen som inte fick probiotikan.

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

IBD är ett samlingsnamn för diverse sjukdomar i det gastro-intestinala systemet (Simpson & Jergens, 2011) och karaktäriseras av kliniska symptom såsom kronisk diarré och kräkningar, samt att det ska finnas bevis för en inflammation i tarmen (Suchodolski *et al.*, 2012).

Hundar med IBD kan ha dysbios i tarmen och en studie har visat att det finns en signifikant skillnad i sammansättningen av tarmmikrobiotan mellan friska och sjuka hundar (Suchodolski *et al.*, 2012). Hundar med IBD har påvisats ha mindre mängd av *Fusobacteria* (Minamoto *et al.*, 2014; Suchodolski *et al.*, 2012) samt andra mikrobiella grupper under stammen *Firmicutes*, bland annat släktena *Ruminococcus* och *Faecalibacterium* (Minamoto *et al.*, 2014; Rossi *et al.*, 2014; Suchodolski *et al.*, 2012). Samma studie visade även en signifikant höjning av bland annat *Bifidobacterium* och *Lactobacillus* i jämförelse med friska hundar (Minamoto *et al.*, 2014).

Andra studier har påvisat att hundar med IBD har lägre halt av *Bacteroidetes* och högre halt av *Proteobacteria* (Deng & Swanson, 2015; Tizard & Jones, 2018). De olika mikrobiella gruppernas koppling till IBD ses i Tabell 1.

Det har observerats att en reducerad mikrobiell diversitet och en mikrobiell överväxt kan leda till IBD hos hund (Xenoulis *et al.*, 2008; Guard *et al.*, 2015). Studien av Guard *et al.*, (2015) visade att det var signifikant lägre diversitet av tarmmikrobiotan hos hundar med akut diarré. Även här dokumenterades en minskning av stammen *Bacteroidetes* och vissa släkten från stammen *Firmicutes* (släktet *Faecalibacterium* och ospecificerade släkten i familjen *Ruminococcaceae*) hos hundar med akut diarré. Hundar med diarré har dessutom visats ha förhöjda nivåer av *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecalis* och *Enterococcus faecium* (Bell *et al.*, 2008).

Tabell 1. Indelning av mikrobiella grupper beroende på vad de har för inverkan på IBD, SCFA, laktat, CAD/AD och IgA (1 Benyacoub *et al.*, 2003; 2 Watanabe *et al.*, 2003; 3 Bell *et al.*, 2008; 4 Xenoulis *et al.*, 2008; 5 Suchodolski *et al.*, 2012; 6 Suchodolski & Simpson, 2013; 7 Minamoto *et al.*, 2014; 8 Rossi *et al.*, 2014; 9 Deng & Swanson, 2015; 10 Guard *et al.*, 2015; 11 Bermingham *et al.*, 2017; 12 Sandri *et al.*, 2017; 13 Tizard & Jones, 2018)

Koppling till sjukdomar	Negativt korrelerat	Positivt korrelerat
IBD	<i>Prevotellaceae</i> ⁵ , <i>Bacteroidetes</i> ^{4,9,10,13} , <i>Bacteroidaceae</i> ⁵ , <i>Fusobacteria</i> ^{5,7} , <i>Erysipelotrichaceae</i> ⁵ , <i>Ruminococcus</i> ⁵ , <i>Faecalibacterium</i> ^{5,7,8,10} , <i>Blautia</i> ⁶ , <i>Lachnospiraceae</i> ⁵ , <i>Megamonas</i> ⁵ , <i>Veillonellaceae</i> ⁵	<i>Clostridium perfringens</i> ^{3,7} , <i>Lactobacillus</i> ^{6,7} , <i>Bifidobacterium</i> ⁷ , <i>Proteobacteria</i> ^{9,13} , <i>Enterococcus faecium</i> ³
CAD/AD	<i>Bifidobacterium</i> ² , <i>Enterococcus faecium</i> ¹ , <i>Firmicutes</i> ¹³	<i>Staphylococcus</i> ^{2,13} ,
Koppling till metaboliter	Negativt korrelerat	Positivt korrelerat
SCFA	<i>Diaphorobacter</i> (butyrat) ⁵ , <i>Escherichia/Shigella</i> (acetat) ¹² , <i>Lachnospiraceae</i> (acetat) ¹² , <i>Megamonas</i> (acetat) ¹² , <i>Clostridiaceae</i> ¹¹	<i>Firmicutes</i> ⁶ , <i>Faecalibacterium</i> ⁶ , <i>Ruminococcus</i> ⁶ , <i>Actinobacteria</i> ⁶ , <i>Bacteroidetes</i> ⁶
Laktat	<i>Lactobacillus</i> ¹² , <i>Paralactobacillus</i> ¹²	<i>Lactococcus</i> ¹² , <i>Megamonas</i> ¹² , <i>Enterococcaceae</i> ¹² , <i>Escherichia/Shigella</i> ¹²
Koppling till immunglobuliner	Negativt korrelerat	Positivt korrelerat
IgA		<i>Enterococcus faecium</i> ¹

Atopisk dermatit

Atopisk dermatit (AD) är en immunmedierad sjukdom (Scott *et al.*, 2001) där individen får en överkänslighetsreaktion mot omgivande allergener. Detta kan uttrycka sig genom klåda i bland annat öron, ljumskar och tassar (Agrida Djurförsäkring, 2013).

Hygienhypotesen har ofta diskuterats i samband med allergier. Denna syftar på att diet, miljö och en mer urban livsstil, tillsammans med ökad antibiotikaanvändning kan orsaka långvariga förändringar hos tarmmikrobiotan (Tizard & Jones, 2018). Det har visat sig att tarmmikrobiotan har en effekt på Th1-Th2 balansen, vilket påverkar olika immunologiska effekter, och att en reducerad mikrobiell diversitet kan leda till en övervägande Th2 komposition (Tizard & Jones, 2018). Th2 stimulerar till ökad produktion av IL-4, 5 och 13, som är pro-inflammatoriska cytokiner, för att stimulera immunförsvaret mot allergener och

parasiter (Zhu *et al.*, 2010; Luckheeram *et al.*, 2012). Det har visat sig att IL-4 stimulerar produktionen av IgE (Gauchat, 1990) och detta i sin tur kan leda till utveckling av allergi och kompositionen av tarmmikrobiotan är därför viktig (Santoro & Rodrigues Hoffmann, 2016; Tizard & Jones, 2018).

En studie gjord på människor har visat skillnader i tarmmikrobiotan mellan personer med AD och friska personer (Watanabe *et al.*, 2003). Personer med AD hade mindre mängd *Bifidobacterium* och ökad mängd *Staphylococcus* (Watanabe *et al.*, 2003). Människor med säsonsallergier hade även en reducerad mikrobiell diversitet jämfört med friska människor (Hua *et al.*, 2016). Även hundar med canine atopic dermatitis (CAD), dvs AD på hund, har en reducerad mikrobiell diversitet (Santoro & Rodrigues Hoffmann, 2016).

En annan studie på hundar har påvisat att låga IgA nivåer är signifikant kopplade till CAD (Tengvall *et al.*, 2013). IgA nivåer påverkas genom metaboliter från den mikrobiella fermentationen och det har även dokumenterats att probiotikan *Enterococcus faecium* stimulerar IgA produktionen (Benyacoub *et al.*, 2003).

Hundar med CAD som har genomgått en immunoterapi (vaccination där hunden utsätts för allergener i små doser) under 12 månader visade en signifikant ökning av Treg-celler och IL-10 samtidigt som koncentrationen av IgE minskade för de identifierade allergenerna som observerades i början av studien (Keppel *et al.*, 2008). Även SCFA kan stimulera Treg-celler och IL-10 (Tizard & Jones, 2018). Treg-celler kan i sin tur hämma responsen från Th2-celler och kan därmed även dämpa IgE associerade allergiska inflammationer (Keppel *et al.*, 2008).

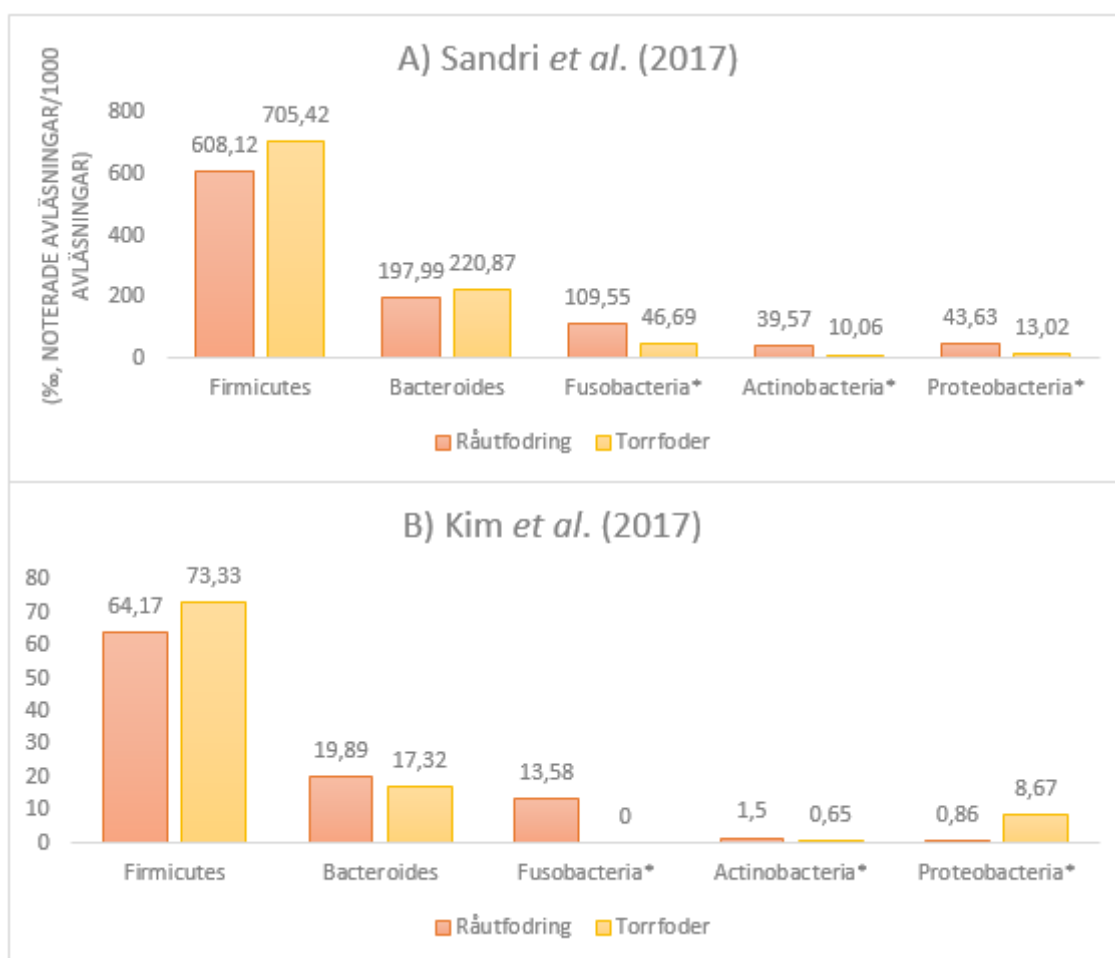
Råutfodringens inverkan på den mikrobiella sammansättningen hos hund

Några studier har gjorts där jämförelser mellan köttbaserad råutfodring och kommersiellt extruderat torrfoder (helfoder) har utförts för att undersöka hur det påverkar tarmmikrobiotan hos hund. Olika dietupplägg har använts i studierna (Figur 2) och studierna visade signifikanta skillnader på stam-, familje- och släktnivå (Bermingham *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017).

A) Sandri <i>et al.</i> (2017)	B) Kim <i>et al.</i> (2017)	C) Bermingham <i>et al.</i> (2017)
70% kött (TS 35,5%, rp 49,6%, rf 41,4%, fiber 0%, aska 2,3%) + 30% kolhydratspremix (TS 93%, rp 11,9%, rf 4,1%, fiber 1.2%, aska 5,5%)	90% kött % 10% grönsaker	100% kött (slaktavfall) (TS 24,7%, rp 76,3%, rf 17,9%, fiber 0,6%, aska 4,6%, NFE 0,6%)
Vs	Vs	Vs
Kommersiellt torrfoder (TS 90%, rp 26,7%, rf 10,6%, fiber 2,8%)	Kommersiellt torrfoder (TS 90%, rp 18-21%, rf 8-10%, fiber 3-5%, aska 7% och 47-54% kolhydrater)	Kommersiellt torrfoder (TS 91,5%, rp 29,9%, rf 27,1%, fiber 2,4%, aska 6% och 34,6% kolhydrater)

Figur 2. De olika dietuppläggen hos de tre olika studierna, allt är beräknat i torrs substans i procent (TS) % (Bermingham *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017). ”Kött” avser här slaktavfall som även innehåller inälvor och ben.

Det visade sig i två av studierna (A och B) att tre bakteriestammar skiljde sig åt beroende på om hundarna råutfodrades eller om de åt kommersiellt extruderat torrfoder (Kim *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017). De tre bakteriestammarna var *Fusobacteria*, *Actinobacteria* och *Proteobacteria*. Studie A såg en signifikant ökning av de tre bakteriestammarna hos hundarna som råutfodrades (Figur 3) medan studie B visade en ökning av *Fusobacteria* och *Actinobacteria* men en minskning av *Proteobacteria* hos hundarna som råutfodrades (Figur 3). Studie C (enbart slaktavfall) jämförde inte på stamnivå utan jämförde istället på familje- och släktnivå. Därför ingår inte studie C i figur 3. I studie A och B observerades även en större mikrobiell diversitet hos råutfodrade hundar jämfört med dem som ätit torrfoder. En reducerad mikrobiell diversitet har observerats hos individer med allergi (Hua *et al.*, 2016) och IBD (Xenoulis *et al.*, 2008; Guard *et al.*, 2015).



Figur 3. Skillnader (medelvärde) i de dominerande stammarna hos hundar som råutfodrades eller utfodrades med torrfoder. Asteriskerna visar vilka stammar det var signifikant skillnad mellan beroende på diet (Kim *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017). Kim *et al.* (2017) nämnde inte vilken enhet medelvärdet skrevs i, vilket Sandri *et al.* (2017) gjorde.

Skillnader i SCFA hos hundar som råutfodrades har också observerats (Bermingham *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017). En ökad koncentration av laktat och en minskning av acetat dokumenterades hos hundarna som råutfodrades i studie A, samtidigt som det observerades en ökad mängd av laktat-producerande mikrobiella grupper, samt en ökning av mikrobiella

grupper som är negativt korrelerade med acetat (Tabell 1). Samma studie visade även en sänkning av grupper som är negativt korrelerade med laktat (Tabell 1). *In vitro* studier har visat att laktat har en kontrollerande effekt på pro-inflammatoriska cytokiner (Iraporda *et al.*, 2015). Studie A observerade dessutom en ökning av IgA-stimulerande grupper hos råutfodrade hundar (*Enterococcaceae* där *Enterococcus faecium* ingår). *Enterococcus faecium* används ofta som probiotika till hundar (Benyacoub *et al.*, 2003) och har visat positiva effekter på immunförsvaret eftersom IgA förhindrar intrång av diverse patogener i tarmmukosan (Corthésy, 2013).

Studie C observerade att den fekala koncentrationen av acetat, propionat och butyrat var signifikant lägre hos hundarna som råutfodrades. Detta kan ha en negativ inverkan på hälsan eftersom SCFA är viktiga faktorer i bland annat immunförsvaret (Suchodolski & Simpson, 2013). I studie C sågs signifikanta skillnader i bakterieförekomst på både familje- och släktnivå hos hundar som råutfodrades med enbart kött och slaktavfall i jämförelse med hundar som åt torrfoder. Resultatet visade att några mikrobiella grupper som är negativt korrelerade till SCFA (*Clostridiaceae*), fanns i större mängd hos hundarna som råutfodrades. Studien visade dessutom en minskning av mikrobiella grupper som är negativt korrelerade med IBD samt en minskning av SCFA-producerande grupper (Tabell 1).

Det observerades även en större mängd av vissa grupper som är positivt korrelerade med IBD (*Lactobacillus*) samt grupper som är negativt korrelerade med IBD (*Fusobacterium*) hos hundar som råutfodrades i studie C. En sammanfattning av A, B och C ses i Tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning av Sandri *et al.* (2017), Kim *et al.* (2017) och Bermingham *et al.* (2017)

Studie	Ökning hos råutfodrade hundar	Minskning hos råutfodrade hundar
A) Sandri <i>et al.</i> (2017)	Stammarna <i>Fusobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> & <i>Proteobacteria</i> . Biodiversitet, laktat, laktat-producerande mikrobiella grupper, IgA-stimulerande grupper	Acetat, acetat-producerande mikrobiella grupper, mikrobiella grupper som är negativt korrelerade med laktat.
B) Kim <i>et al.</i> (2017)	Stammarna <i>Fusobacteria</i> & <i>Actinobacteria</i> . Biodiversitet, alfa diversitet, beta diversitet	Stammen <i>Proteobacteria</i>
C) Bermingham <i>et al.</i> (2017)	Mikrobiella grupper som är negativt korrelerade till SCFA, ökning av både av grupper som är positivt- och negativt korrelerade till IBD.	SCFA, SCFA-producerande mikrobiella grupper, grupper negativt korrelerade till IBD

Diskussion

I studierna A, B och C visade det sig finnas skillnader i tarmmikrobiotan hos hundar som råutfodrades kontra hundar som utfodrades med torrfoder. Detta kan förväntas eftersom olika mikrobiella grupper gynnas beroende på foderkompositionen. Råutfodring innehåller generellt mer protein och fett medan torrfoder innehåller mer kolhydrater. SCFA kommer från mikrobiell fermentation av osmältbara kolhydrater, dvs fiber. En diet utan fiber kan därför ha en negativ effekt på immunförsvaret eftersom det saknas substrat för mikroberna till att producera SCFA. Studierna A, B och C observerade alla att det fanns fem dominanta mikrobiella stammar i tarmen hos hund, varav tre ändrades signifikant beroende på diet (Birmingham *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017). Både A och B såg en ökad mängd av *Fusobacteria* hos hundar som råutfodrades och studie B noterade även att hundar som åt torrfoder inte hade *Fusobacteria* som grundmikrobiota alls. Brist på *Fusobacteria* har visat sig vara kopplat till IBD hos hund (Suchodolski *et al.*, 2012; Minamoto *et al.*, 2014). Detta skulle kunna indikera att råutfodring, som ökar mikrobiella grupper som är negativt korrelerat med IBD, kan vara en möjlig diet för att lindra symptomen för hundar med IBD.

Studie A visade att samtliga av de tre bakteriestammarna ökade hos råutfodrade hundar medan studie B visade en ökning av *Fusobacteria* och *Actinobacteria*, men en sänkning av *Proteobacteria*. En ökning av *Proteobacteria* har observerats hos hundar med IBD (Deng & Swanson, 2015; Tizard & Jones, 2018). Resultatet skulle kunna bero på att studierna hade olika dietupplägg. Studie A hade 30 % kolhydrater i form av ett färdigblandat kolhydratspremix där en del stärkelse ingick medan studie B hade enbart 10 % kolhydrater i form av grönsaker som främst innehåller vatten och fibrer medan. Det skulle kunna vara så att ökningen av *Proteobacteria* i studie A berodde på stärkelsen eftersom studie B visade att hundar som åt torrfoder, som innehåller stärkelse, hade högre *Proteobacteria* nivåer än de råutfodrade hundarna som inte åt stärkelse. Dessutom var inte utfodringen lika kontrollerad i studie B som i studie A. I studie B var det privatpersoner som fick utfodra sina hundar enligt BARF systemet. Privatpersonerna var insatta i BARF och alla utfodrade med ca 90 % kött från olika djurslag och ca 10 % grönsaker. Hundarna som utfodrades med torrfoder i studien åt torrfoder från två olika märken med snarlik komposition i protein, fett och kolhydratshalt. Studie A använde istället samma torrfoder och råfoder till alla hundarna i försöket och hundarna hanterades av forskarna istället för privatpersoner, vilket skulle kunna ge ett säkrare resultat.

Hundar med IBD har även dokumenterats ha en ökad mängd av *Lactobacillus* och *Bifidobacterium* (Minamoto *et al.*, 2014). *Lactobacillus* sågs minska hos de råutfodrade hundarna i studie A, men både A och B dokumenterade en ökning av *Actinobacteria*, där *Bifidobacterium* ingår, hos råutfodrade hundar. Det framgick det inte om *Bifidobacterium* stod för ökningen av *Actinobacteria*. Det har även observerats att människor med AD haft brist av *Bifidobacterium* (Watanabe *et al.*, 2003) och *Bifidobacterium* skulle därför eventuellt kunna gynna allergiker, men inte IBD patienter. I studie C observerades en ökning av *Lactobacillus* hos hundarna som råutfodrades, till skillnad från studie A, men även en ökning av *Fusobacterium*, som tillhör *Fusobacteria* vilket har visats vara negativt korrelerat med IBD. Denna skillnad i resultat skulle kunna bero på skillnaden i kolhydratsmängd i de olika

försöken. Det skulle kunna vara möjligt att en viss mängd kolhydrater, eller fibrer, behövs eftersom de fermenteras till SCFA som har en anti-inflammatorisk effekt. Det har även dokumenterats att *Prevotella* fanns i lägre mängd hos hundar med IBD (Suchodolski *et al.*, 2012) och det har visat sig att *Prevotellaceae* (där *Prevotella* ingår) fanns i mindre mängd hos råutfodrade hundar (Sandri *et al.*, 2017). Det verkar finnas både för- och nackdelar med råutfodring kontra torrfoder när det kommer till bakteriella grupper som är kopplade till diverse hälsoproblem. Förmodligen uppstår problemen vid överväxt eller brist av en viss mikrobiell grupp. Detta styrks även i utförda studier av Xenoulis *et al.* (2008) och Guard *et al.* (2015). Dessa forskare nämner att en reducerad mikrobiell mångfald har observerats hos hundar med IBD och både studie A och B dokumenterade en ökad mikrobiell mångfald hos de råutfodrade hundarna. Detta kan bero på att stammen *Fusobacteria* fick förutsättningar att tillväxa hos de råutfodrade hundarna. Råfoder innehåller förmodligen mer bakterier än vad torrfoder gör då det inte har värmebehandlats och skulle därför kunna leda till en ökad biodiversitet, speciellt om man hänvisar till hygienhypotesen där sterila eller renliga förhållanden kan leda till långvariga förändringar i mikrobiotan (Tizard & Jones, 2018) och kanske även reducera diversiteten.

Ett annat intressant resultat är att Bell *et al.* (2008) noterade förhöjda nivåer av *Enterococcus faecium* (som är bland den vanligaste probiotikan till hund) hos hundar med diarré. I andra studier har det visat sig att ett tillskott med *Enterococcus faecium* haft en positiv effekt på immunförsvaret då det stimulerar IgA produktionen som ska skydda tarmmukosan mot intrång av patogener och makroantigener (Benyacoub *et al.*, 2003). Låga IgA nivåer har även kopplats till CAD (Tengvall *et al.*, 2013). En möjlig anledning till de olika resultaten mellan Bell *et al.* (2008) och Benyacoub *et al.* (2003) kan vara att hundarna med diarré har haft en överväxt av bakterien på grund av dysbios som kan vara en bidragande orsak till diarrén. Det har dokumenterats att råutfodrade hundar har haft ökad mängd av IgA-stimulerande mikrobiella grupper där *Enterococcus faecium* ingår (Sandri *et al.*, 2017). Det skulle kunna vara så att tillskott, eller ökning genom diet, av IgA-stimulerande grupper bör undvikas hos hundar som är friska just för att undvika överväxt. Det kanske enbart är en bra behandling för hundar med låga IgA koncentrationer.

Studie A dokumenterade att det fanns en ökad mängd av laktat-producerande mikrobiella grupper hos råutfodrade hundar. Laktat har visats ha hämmande egenskaper på pro-inflammatoriska cytokiner (Iraporda *et al.*, 2015). Däremot sågs det en ökning av mikrobiella grupper som är negativt korrelerade till acetat hos råutfodrade hundar i studie A. Studie C uppmärksammade även de en minskning av SCFA hos råutfodrade hundar. SCFA bidrar till anti-inflammatoriska cytokinuttryck där butyrat har störst anti-inflammatorisk effekt (Chang *et al.*, 2014). Brist på SCFA skulle därmed kunna leda till obalans mellan pro- och anti-inflammatoriska cytokiner. Det är SCFA som stimulerar produktionen av Treg celler som är anti-inflammatoriska (Tizard & Jones, 2018). Dessa i sin tur har visats hämma IgE-associerade allergiska inflammationer (Keppel *et al.*, 2008). En diet utan fibrer skulle därför kunna vara negativt för hundar med CAD. Även en förlust av mikrobiell diversitet kan orsaka ett större Th2 uttryck (Tizard & Jones., 2018) som i sin tur stimulerar pro-inflammatoriska IL-4 cytokiner som har kopplingar till IgE utsöndring (Gauchat, 1990). Större biodiversitet

dokumenterades hos råutfodrade hundar (Sandri *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017) vilket skulle kunna förhindra obalans i Th1-Th2 uttryck och därmed förhindra inflammation.

Det dokumenterades även en ökad mängd laktat hos råutfodrade hundar (Sandri *et al.*, 2017), som också har anti-inflammatorisk effekt, men frågan är hur mycket det överväger minskningen av acetat. Det observerades ingen signifikant förändring av butyrat hos de råutfodrade hundarna i studie A men studie C noterades en minskning av alla SCFA hos råutfodrade hundar. Detta skulle ännu en gång kunna bero på skillnaden i kolhydratsmängden som användes i de två studierna. Med tanke på att butyrat inte minskade signifikant hos de råutfodrade hundarna i studie A, och att butyrat har störst effekt på sänkningen av pro-inflammatoriska cytokiner (Chang *et al.*, 2014), så kanske det inte spelar så stor roll om acetat minskade i studie A. Alla tre utfodringsstudierna visade även en ökad mängd av mikrobiella grupper som är negativt korrelerade med AD och CAD hos hundarna som råutfodrades och skulle därför vara intressant att undersöka vidare i behandlingsyfte för att se om råfoder kan lindra besvären hos hundar med CAD eller förebygga utvecklingen av CAD hos valpar från högrisk raser för CAD.

Finns det för- och nackdelar med att utfodra med färska råvaror? Studierna som har nämnts i arbetet har dokumenterat större mikrobiell diversitet hos råutfodrade hundar (Sandri *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017) och har även visat att vissa mikrobiella grupper, som har ökat hos råutfodrade hundar, påverkar allergier, immunförsvar och IBD i en positiv riktning.

Några möjliga nackdelar kan vara bristen på fibrer i kosten (framförallt i foderblandningar som liknar utfodringsstudierna A, B och C) vilket leder till minskad mängd SCFA och därmed påverkar immunförsvaret på ett negativt sätt genom att skapa obalans och bidra till inflammationer. Det finns frysta fullfoder som i allmänhet innehåller mer fibrer än vad som fanns i utfodringsstudierna, men fortfarande mindre fibermängd än torrfoder. Dessutom är det lätt att tillsätta någon fiberkälla vid behov, men då kan det vara bra att veta vilka fibrer som är mest lämpade för hund. Minskad mängd SCFA dokumenterades i studie C, där de råutfodrade hundarna fick 100 % kött (slaktavfall och ben) men inga kolhydrater/fibrer. En diet utan fibrer skulle därför kunna vara negativt för hundar med CAD eftersom SCFA kan hämma IgE-associerade allergiska reaktioner (Keppel *et al.*, 2008). Dessutom är zoonotiska patogener en risk vid råutfodring (Bree *et al.*, 2018). Andra nackdelar är att hunden riskerar att få näringsbrist vid råutfodring om dieten inte är rätt balanserad (Remillard, 2008). Här behövs kunskap inom området för att hunden ska få i sig allt den behöver.

Kan alla individer, friska som sjuka, råutfodras? Eftersom det finns en patogenrisk bör man iaktta en försiktighet hos hundar med nedsatt immunförsvar. Hundar med CAD skulle kunna gynnas av en rå diet med ett fibertillskott, dels för att det är lättare att kontrollera exakt vad hunden får i sig i matväg, samt att studier har visat att vissa mikrobiella grupper som är negativt korrelerat med allergi har setts öka hos råutfodrade hundar (Kim *et al.*, 2017; Sandri *et al.*, 2017). Råutfodring skulle eventuellt även kunna förebygga utveckling av allergier om valpar och digivande tikar fick äta rått eftersom mikrobiotan spelar stor roll i utvecklingen av immunförsvaret (Tizard & Jones, 2018). Torrfoder innehåller förmodligen inte lika mycket bakterier som råfoder eftersom torrfoder har värmebehandlats under höga temperaturer.

Torrfooder skulle därför kunna bidra till mindre exponering av mikrober som kan vara nödvändiga för utvecklingen av ett bra immunförsvar. Tarmmikrobiotan har även observerats ha en roll i viktminskningen hos överviktiga hundar (Kieler *et al.*, 2017) och det vore intressant att se hur råutfodring och dess inverkan på mikrobiotan påverkar viktminskningen med tanke på att övervikt hos hund har blivit ett ökat problem (German, 2006). Tarmmikrobiotan har dessutom uppmärksammats ha en koppling till malignt lymfom hos hund som är den vanligaste cancerformen hos hund (Gavazza *et al.*, 2017). Cancer är en epidemi som forskare försöker finna ett botemedel för och tarmmikrobiotan kan vara en intressant infallsvinkel att undersöka djupare.

Slutsatsen är att mikrobiotan har en inverkan på hundens hälsa när det kommer till immunförsvar, CAD, IBD och i vissa fall även övervikt och cancer. Råutfodring av hund bidrog till en ökad mikrobiell diversitet, ökning av IgA-stimulerande grupper, ökning av vissa mikrobiella grupper som är negativt korrelerade till IBD och CAD, samt en minskning av SCFA-producerande grupper. I vissa fall har det observerats en minskning av mikrobiella grupper som är negativt korrelerade till IBD hos råutfodrade hundar. Mer forskning skulle behöva utföras där studier undersöker effekten av råutfodring på hundar med allergier, IBD och eventuellt även övervikt och cancer. Dessutom är hundar en bra djurmodell som kan appliceras på människor med liknande besvär eftersom tarmmikrobiotan är snarlik hos människor och hundar (Swanson *et al.*, 2011; Deng & Swanson, 2015; Santoro & Rodrigues Hoffman, 2016). Tarmmikrobiotan har visats sig vara kopplat till immunförsvar och hälsa hos både människor och hundar (Suchodolski & Simpson, 2013; Kim *et al.*, 2017; Frank *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2015) och är därför ett intressant och aktuellt forskningsområde. Det skulle även vara intressant att undersöka om ett torrfooder med snarlik sammansättning av protein, fett och kolhydrater som råutfodring har, skulle ha samma inverkan på tarmmikrobiotan som råutfodring har. Det kanske handlar mer om högt protein-, fett- och lågt kolhydratsinnehåll än att det är färsk råvaror kontra processerat. Förhoppningsvis kommer fler studier utföras där råutfodring av hund undersöks med tanke på det ökade intresset hos hundägare när det kommer till just råutfodring.

Referenser

- Allergier hos hundar fortsätter att öka - Agria Djurförsäkring*. [online] (Agria Djurförsäkring). Tillgängligt: <https://www.agria.se/pressrum/pressmeddelanden-2013/allergier-hos-hundar-fortsatter-att-oka/>. [2018-03-13].
- BARF - Detta är Biologiskt Anpassad Rå Föda*. [online] (2015-08-30) (Barf.se). Tillgängligt: <http://barf.se/valkommen-till-barf-se/>. [2018-03-13].
- Bell, J. A., Kopper, J. J., Turnbull, J. A., Barbu, N. I., Murphy, A. J. & Mansfield, L. S. *Ecological Characterization of the Colonic Microbiota of Normal and Diarrheic Dogs*. [online] (2008) (Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases). Tillgängligt: <https://www.hindawi.com/journals/ipid/2008/149694/cta/>. [2018-03-12].
- Benyacoub, J., Czarnecki-Maulden, G. L., Cavadini, C., Sauthier, T., Anderson, R. E., Schiffrin, E. J. & von der Weid, T. (2003). Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *The Journal of Nutrition*, 133(4), pp 1158–1162.

- Bermingham, E. N., Maclean, P., Thomas, D. G., Cave, N. J. & Young, W. (2017). Key bacterial families (Clostridiaceae, Erysipelotrichaceae and Bacteroidaceae) are related to the digestion of protein and energy in dogs. *PeerJ*, 5, p e3019.
- Bree, F. P. J. van, Bokken, G. C. A. M., Mineur, R., Franssen, F., Opsteegh, M., Giessen, J. W. B. van der, Lipman, L. J. A. & Overgaauw, P. A. M. (2018). Zoonotic bacteria and parasites found in raw meat-based diets for cats and dogs. *Veterinary Record*, 182(2), pp 50–50.
- Case, L. P., Daristotle, L., Hayek, M. G. & Raasch, M. F. (2011). Chapter 7 - Digestion and Absorption. *Canine and Feline Nutrition (THIRD EDITION)*. pp 45–53. Saint Louis: Mosby. ISBN 978-0-323-06619-8.
- Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S. & Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(6), pp 2247–2252.
- Corthésy, B. (2013). Multi-Faceted Functions of Secretory IgA at Mucosal Surfaces. *Frontiers in Immunology* [online], 4. Tillgängligt: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709412/>. [2018-03-28].
- Craig, J. M. (2016). Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 2(2), pp 95–105.
- Deng, P. & Swanson, K. S. (2015). Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *British Journal of Nutrition*, 113(S1), pp S6–S17.
- Ferreira, C. M., Vieira, A. T., Vinolo, M. A. R., Oliveira, F. A., Curi, R. & Martins, F. dos S. (2014). The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of Immunology Research*, 2014, p 689492.
- Frank, D. N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N. & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), pp 13780–13785.
- Gaboriau-Routhiau, V., Rakotobe, S., Lécuyer, E., Mulder, I., Lan, A., Bridonneau, C., Rochet, V., Pisi, A., De Paepe, M., Brandi, G., Eberl, G., Snel, J., Kelly, D. & Cerf-Bensussan, N. (2009). The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity*, 31(4), pp 677–689.
- Gauchat, J. F. (1990). Structure and expression of germline epsilon transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *Journal of Experimental Medicine*, 172(2), pp 463–473.
- Gavazza, A., Rossi, G., Lubas, G., Cerquetella, M., Minamoto, Y. & Suchodolski, J. S. (2018). Faecal microbiota in dogs with multicentric lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology* [online], 16(1). Tillgängligt: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vco.12367/full>. [2018-03-12].
- German, A. J. (2006). The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. *The Journal of Nutrition*, 136(7), pp 1940S-1946S.
- Guard, B. C., Barr, J. W., Reddivari, L., Klemashevich, C., Jayaraman, A., Steiner, J. M., Vanamala, J. & Suchodolski, J. S. (2015). Characterization of Microbial Dysbiosis and Metabolomic Changes in Dogs with Acute Diarrhea. *Plos One*, 10(5), p e0127259.
- Hua, X., Goedert, J. J., Pu, A., Yu, G. & Shi, J. (2016). Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*, 3, pp 172–179.

Hur skiljer sig BARF från färskfoder? [online] (Mush). Tillgängligt:

<https://www.mushbarf.com/sv/faq/hur-skiljer-sig-barf-fran-farskfoder/>. [2018-03-13].

Iraporda, C., Errea, A., Romanin, D. E., Cayet, D., Pereyra, E., Pignataro, O., Sirard, J. C., Garrote, G. L., Abraham, A. G. & Rumbo, M. (2015). Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*, 220(10), pp 1161–1169.

Keppel, K. E., Campbell, K. L., Zuckermann, F. A., Greeley, E. A., Schaeffer, D. J. & Husmann, R. J. (2008). Quantitation of canine regulatory T cell populations, serum interleukin-10 and allergen-specific IgE concentrations in healthy control dogs and canine atopic dermatitis patients receiving allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123(3), pp 337–344.

Kieler, I. N., Shamzir Kamal, S., Vitger, A. D., Nielsen, D. S., Lauridsen, C. & Bjornvad, C. R. (2017). Gut microbiota composition may relate to weight loss rate in obese pet dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 3(4), pp 252–262.

Kim, J., An, J.-U., Kim, W., Lee, S. & Cho, S. (2017). Differences in the gut microbiota of dogs (*Canis lupus familiaris*) fed a natural diet or a commercial feed revealed by the Illumina MiSeq platform. *Gut Pathogens*, 9, p 68.

Luckheeram, R. V., Zhou, R., Verma, A. D. & Xia, B. (2012). CD4⁺T cells: differentiation and functions. *Clinical & Developmental Immunology*, 2012, p 925135.

Minamoto, Y., Dhanani, N., Markel, M. E., Steiner, J. M. & Suchodolski, J. S. (2014). Prevalence of *Clostridium perfringens*, *Clostridium perfringens* enterotoxin and dysbiosis in fecal samples of dogs with diarrhea. *Veterinary Microbiology*, 174(3–4), pp 463–473.

Remillard, R. L. (2008). Homemade Diets: Attributes, Pitfalls, and a Call for Action. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23(3), pp 137–142 (Controversies in Small Animal Nutrition).

Riaz Rajoka, M. S., Shi, J., Mehwish, H. M., Zhu, J., Li, Q., Shao, D., Huang, Q. & Yang, H. (2017). Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health. *Food Science and Human Wellness*, 6(3), pp 121–130.

Rossi, G., Pengo, G., Caldin, M., Piccionello, A. P., Steiner, J. M., Cohen, N. D., Jergens, A. E. & Suchodolski, J. S. (2014). Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLOS ONE*, 9(4), p e94699.

Rätt hundmat VOM og hundemat Sverige. Tillgängligt: <https://vomoghundemat.se/ratt-hundmat/>. [2018-05-07].

Sandri, M., Dal Monego, S., Conte, G., Sgorlon, S. & Stefanon, B. (2017). Raw meat based diet influences faecal microbiome and end products of fermentation in healthy dogs. *BMC Veterinary Research*, 13, p 65.

Santoro, D. & Rodrigues Hoffmann, A. (2016). Canine and Human Atopic Dermatitis: Two Faces of the Same Host-Microbe Interaction. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(6), pp 1087–1089.

Scott, D. W., Miller Jr., W. H. & Griffin, C. E. (2001). Chapter 8 - Skin Immune System and Allergic Skin Diseases. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology (Sixth Edition)*. pp 543–666. Philadelphia: W.B. Saunders. ISBN 978-0-7216-7618-0.

- Simpson, K. W. & Jergens, A. E. (2011). Pitfalls and Progress in the Diagnosis and Management of Canine Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(2), pp 381–398 (Chronic Intestinal Diseases of Dogs and Cats).
- Stogdale, L. & Diehl, G. (2003). In support of bones and raw food diets. *The Canadian Veterinary Journal*, 44(10), p 783.
- Suchodolski, J. S. (2016). Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 215, pp 30–37 (Special Issue: Recent Developments in Veterinary Diagnostics).
- Suchodolski, J. S., Dowd, S. E., Wilke, V., Steiner, J. M. & Jergens, A. E. (2012). 16S rRNA Gene Pyrosequencing Reveals Bacterial Dysbiosis in the Duodenum of Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLOS ONE*, 7(6), p e39333.
- Suchodolski, J. & Simpson, K. (2013). Canine gastrointestinal microbiome in health and disease. *Veterinary Focus*, 23(2), pp 22–28.
- Swanson, K. S., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Middelbos, I. S., Vester, B. M., Barry, K. A., Nelson, K. E., Torralba, M., Henrissat, B., Coutinho, P. M., Cann, I. K., White, B. A. & Fahey Jr, G. C. (2011). Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME Journal*, 5(4), pp 639–649.
- Tengvall, K., Kierczak, M., Bergvall, K., Olsson, M., Frankowiack, M., Farias, F. H. G., Pielberg, G., Carlborg, Ö., Leeb, T., Andersson, G., Hammarström, L., Hedhammar, Å. & Lindblad-Toh, K. (2013). Genome-Wide Analysis in German Shepherd Dogs Reveals Association of a Locus on CFA 27 with Atopic Dermatitis. *PLOS Genetics*, 9(5), p e1003475.
- Tizard, I. R. & Jones, S. W. (2018). The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(2), pp 307–322 (Vaccines and Immunology).
- Watanabe, S., Narisawa, Y., Arase, S., Okamoto, H., Ikenaga, T., Tajiri, Y. & Kumemura, M. (2003). Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(3), pp 587–591.
- Xenoulis, P. G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J. M., House, V., M. A. & Suchodolski, J. S. (2008). Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), pp 579–589.
- Zhang, Y.-J., Li, S., Gan, R.-Y., Zhou, T., Xu, D.-P. & Li, H.-B. (2015). Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), pp 7493–7519.
- Zhu, J., Yamane, H. & Paul, W. E. (2010). Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annual Review of Immunology*, 28, pp 445–489.