



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**  
Institutionen för kliniska  
vetenskaper

# Klinisk och hereditär karaktärisering av binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund

*Marika Nilsson*



*Uppsala 2015*

*Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2015:14*



# Klinisk och hereditär karaktärisering av binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund

## Clinical and hereditary characterisation of adrenal insufficiency in Finnish lapphund

*Marika Nilsson*

**Handledare:** Jeanette Hanson, Institutionen för kliniska vetenskaper

**Examinator:** Helene Hamlin, Institutionen för kliniska vetenskaper

*Examensarbete i veterinärmedicin, kliniska vetenskaper*

**Omfattning:** 30 hp

**Nivå och fördjupning:** Avancerad nivå, A2E

**Kurskod:** EX0736

**Program/utbildning:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2015

**Omslagsbild:** Marika Nilsson

**Serietitel, nr:** Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Veterinärprogrammet 2015:14

**ISSN:** 1652-8697

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

**Nyckelord:** binjurebarksinsufficiens, Addisons sjukdom, finsk lapphund, autoimmunt polyendokrint syndrom, släkträd, anfader, hund

**Keywords:** adrenal insufficiency, Addison's disease, finnish lapphund, autoimmune polyendocrine syndrome, pedigree, ancestor, dog

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>Förkortningar</b> .....	<b>6</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>7</b>
<b>Summary</b> .....	<b>7</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>8</b>
<b>Litteraturoversikt</b> .....	<b>9</b>
Binjurarnas anatomi och fysiologi .....	9
Binjurebarksinsufficiens.....	9
Relaterade sjukdomar .....	12
Finsk lapphund .....	13
<b>Material och metoder</b> .....	<b>14</b>
Djur.....	14
Metoder .....	14
<b>Resultat</b> .....	<b>16</b>
Hundarna i studien .....	16
Förekomst av binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund .....	16
Förekomst av hypotyreos .....	16
Förekomst av diabetes mellitus .....	16
Hundar med flera endokrina sjukdomar .....	16
Gemensam anfader .....	16
Nedärvningsmönster.....	17
Könsfördelning för de olika sjukdomarna.....	17
Andra sjukdomar i släkten.....	18
<b>Diskussion</b> .....	<b>20</b>
Binjurebarksinsufficiens har en hög förekomst inom rasen finsk lapphund .....	20
Det finns sannolikt en ärftlig komponent .....	20
Hög förekomst av andra relaterade sjukdomar bland GA:s ättlingar .....	22
Könsfördelning för de tre endokrina sjukdomarna.....	23
Nedärvningsmekanismen är inte fastställd.....	23
Framtida redskap i forskningen av human binjurebarksinsufficiens .....	24
Svagheter i studien .....	24
Gender .....	24
Vad behöver göras härnäst? .....	24
Slutsats .....	25
<b>Referenser</b> .....	<b>26</b>

## **FÖRKORTNINGAR**

ACTH	adrenokortikotropt hormon
APS	autoimmunt polyendokrint syndrom
CRH	kortikotropinfrisättande hormon
GA	gemensam anfader

## **SAMMANFATTNING**

Binjurebarksinsufficiens är en ovanlig, livshotande men behandlingsbar sjukdom som, både på hund och på människa, visat sig kunna vara ärftlig. Inom hundrasen finsk lapphund har det uppmärksammats ett subjektivt ökat antal fall av binjurebarksinsufficiens, vilket har väckt misstankar om en ärftlig form av sjukdomen.

Denna studie visar på att binjurebarksinsufficiens förekommer i högre grad hos finsk lapphund än hos hundar generellt. Släktskap mellan finska lapphundar med binjurebarksinsufficiens har kartlagts genom stamtavlestudier och uppritande av ett omfattande släkträd. Detta har resulterat i att en gemensam anfader har identifierats för hundarna med binjurebarksinsufficiens. Denna typ av upptäckt har aldrig tidigare presenterats inom någon hundras.

Utöver detta har även majoriteten av de finska lapphundarna med rapporterad hypotyreos eller diabetes mellitus samt ett flertal fall av andra autoimmuna sjukdomar kunnat kopplas till denne gemensamme anfader. Detta fenomen har många likheter med de autoimmuna polyendokrina syndrom som ses hos människa.

## **SUMMARY**

Adrenal insufficiency is a rare, life-threatening but treatable disease, which, in both dogs and humans can be heritable. Lately, there has been a subjective increase in the incidence of adrenal insufficiency in the Finnish lapphund, which has raised suspicions of an inherited form of the disease.

This study demonstrates that adrenal insufficiency is more frequently occurring in the Finnish lapphund than in dogs generally. The relationship between reported cases of adrenal insufficiency in the Finnish lapphund has been analysed by studying pedigrees and constructing an extensive family tree, resulting in the identification of a common ancestor. This kind of discovery has never before been presented in any dog breed.

In addition, the majority of the dogs with reported hypothyroidism or diabetes mellitus as well as a number of cases of other autoimmune diseases have been associated with the same common ancestor. This phenomenon has many similarities with the autoimmune polyendocrine syndromes seen in humans.

## INLEDNING

När det inom en hundras plötsligt börjar uppmärksammas ett ökat antal fall av en generellt ovanlig sjukdom, uppstår ofta frågan om sjukdomen är ärftlig och vad som i så fall kan göras i avelsarbetet för att minska risken att hundar drabbas av den. För att besvara dessa frågor måste en undersökning av hur sjukdomen i fråga beter sig utföras. Det första som bör utredas är om sjukdomen är så vanlig som det befaras. Om den förekommer i högre grad hos den aktuella rasen jämfört med hos andra raser, blir det intressant att ta reda på vilka individer som drabbas samt om dessa är släkt.

Binjurebarksinsufficiens är en relativt ovanlig sjukdom med en diffus sjukdomsbild som gör den svår att identifiera. Sjukdomstecknen kan komma gradvis eller med akut insättande. I det akuta skedet, så kallad Addisonkris, är sjukdomen livshotande, och snabb korrekt behandling krävs för överlevnad, vilket gör binjurebarksinsufficiens till en allvarlig sjukdom som är värd att ta hänsyn till. Det finns flera känt predisponerade raser. För en del av dessa, till exempel storpuddel, bearded collie och portugisisk vattenhund, har bevis på att sjukdomen kan vara ärftlig presenterats.

På humansidan ses binjurebarksinsufficiens ofta som en del av ett så kallat autoimmunt polyendokrint syndrom, APS. Detta innebär att flera endokrina sjukdomar drabbar samma individ, men man ser även att olika individer inom samma familj kan drabbas av olika autoimmuna endokrina sjukdomar.

Inom den svenska rasklubben för finsk lapphund har det observerats ett subjektivt ökat antal fall av binjurebarksinsufficiens. Detta ledde till att rasklubbens avelsråd kontaktade SLU med de frågor som beskrivs ovan, vilket mynnade ut i detta arbete. Syftet med studien var därför att, i samarbete med rasklubben, inventera binjurebarksinsufficiens hos rasen med avseende på familjeförekomst och förekomst av andra relaterade sjukdomar, dels hos finska lapphundar som diagnostiserats med binjurebarksinsufficiens och dels hos deras släktingar. Förhoppningsvis kan denna forskning i framtiden vara till hjälp i avelsarbetet för att på lång sikt minska förekomsten av binjurebarksinsufficiens hos den finska lapphunden.



## LITTERATURÖVERSIKT

### Binjurarnas anatomi och fysiologi

Binjurarna är små, uteslutande endokrina organ belägna kranio medialt om respektive njure. De har en bark och en märg. I märgen tillverkas adrenalin och noradrenalin. Binjurebarken består av tre olika zoner, zona glomerulosa, som tillverkar mineralokortikoider (exempelvis aldosteron), zona fasciculata, som tillverkar glukokortikoider (exempelvis kortisol) och zona reticularis, som även denna tillverkar glukokortikoider men även androgener.

#### **Glukokortikoider - Kortisol**

Kortisol är en glukokortikoid som har många viktiga funktioner i kroppen. Insöndring av glukokortikoider sker efter hormonell aktivering via adrenokortikotropiskt hormon (ACTH), som frisätts från hypofysen efter aktivering via kortikotropinfrisättande hormon (CRH) från hypotalamus.

Kortisol räknas som ett stresshormon och har bland annat en katabol inverkan i kroppen då det stimulerar glukoneogenesen i levern samt bidrar till fett-och proteinnedbrytning (Sjaastad *et al.*, 2003). På så sätt mobiliseras kroppens resurser. Hormonet har även många viktiga indirekta eller permissiva effekter, vilket innebär att närvaron av kortisol underlättar vissa kemiska reaktioner, såsom syntetisering av flertalet enzymer i kroppen. Kortisol behövs därmed mer eller mindre hela tiden. På människosidan har man visat att kortisolnivåerna i blodet, hos friska individer, varierar med dygnet och är högst på morgonen när vi vaknar för att sent på kvällen nå sin lägsta punkt. Denna dygnsvariation har dock inte påvisats på hund. Kortisol har även en viktig effekt på tarmmukosan, som vid avsaknad av hormonet lättare skadas, vilket kan orsaka blodiga kräkningar och diarréer (Scott-Moncrieff, 2010).

#### **Mineralkortikoider - Aldosteron**

Aldosteron är en mineralokortikoid som är essentiell för reglering av kroppens vätskebalans (Sjaastad *et al.*, 2003). Frisättningen av aldosteron regleras dels av renin-angiotensin-systemet, men även av en förhöjd koncentration av extracellulärt kalium. Genom sin stimulerande effekt på resorptionen av natriumjoner i njurarna spelar aldosteron en viktig roll i kroppens förmåga att behålla vatten och salt. Om brist på detta hormon föreligger kan kroppen inte spara på vatten i den utsträckning som krävs för att upprätthålla en tillräckligt stor cirkulerande blodvolym. Resultatet blir då en livshotande hypovolemi.

### Binjurebarksinsufficiens

Binjurebarksinsufficiens innebär att binjurarna på ett eller annat sätt blir oförmögna att producera livsviktiga steroidhormoner såsom glukokortikoiden kortisol och i många fall även mineralokortikoiden aldosteron, vilket kan få förödande konsekvenser för djuret som drabbas.

#### **Olika former och etiologier**

Binjurebarksinsufficiens kan delas upp i *primär*, då skadan är lokaliserad till binjurarna, *sekundär* då hypofysen inte klarar att producera ACTH och *tertiär* då hypotalamus inte kan

frisätta CRH. Den primära formen av sjukdomen är den vanligaste, och denna kallas även för Addisons sjukdom (Scott-Moncrieff, 2010).

Den sekundära och den tertiära formen av binjurebarksinsufficiens resulterar båda, direkt respektive indirekt, i en otillräcklig insöndring av ACTH i blodet. Detta leder till en glukokortikoidbrist, men påverkar inte produktionen av aldosteron, vars frisättning regleras främst av vätskebalansen och plasmakoncentrationen av kalium i kroppen. Vid den primära formen av binjurebarksinsufficiens kan dock även aldosteronbrist föreligga, beroende på vilka delar av binjurebarken som är skadade.

Det finns många möjliga etiologier till att sjukdomen uppstår, bland annat blödningar, neoplasier eller amyloidos, men även en hastigt avslutad glukokortikoid-behandling kan vara orsaken. Den vanligaste etiologin till spontant uppträdande binjurebarksinsufficiens är dock en autoimmun reaktion, där autoantikroppar och immunförsvarsceller infiltrerar binjurebarken och orsakar en destruktion och därmed insufficiens (Frank *et al.* 2013). Det är denna form som har visat sig kunna vara ärftlig.

### ***Klinisk presentation***

Binjurebarksinsufficiens drabbar framförallt unga till medelålders hundar. Könsfördelningen bland hundarna som drabbas av binjurebarksinsufficiens varierar mellan hundraser, men generellt, sett till alla hundraser, löper tikar större risk att insjukna. Hos vissa av de känt predisponerade raserna, såsom storpudel, har dock en jämn fördelning mellan drabbade tikar och hanhundar iakttagits (Famula *et al.*, 2003).

Den kliniska presentationen är mycket ospecifik med intermittenta sjukdomstecken som kräkning, diarré, melena, buksmärta, trötthet, inappetens, viktnedgång, muskelskakningar, ledsmärta samt polyuri och polydipsi (Peterson *et al.* 1996). Hundarnas diffusa sjukdomsbild gör det lätt att förbise diagnosen, vilket resulterar i att många fall inte upptäcks förrän hunden drabbas av den akuta formen av sjukdomen, den så kallade Addisonkrisen.

### ***Addisonkris***

Addisonkris är benämningen på tillståndet då brist på glukokortikoider och mineralkortikoider tillsammans ger en cirkulationskollaps (Klein & Peterson, 2010). Patienten uppvisar då, utöver de tidigare nämnda sjukdomstecknen, kraftig dehydrering och hypotermi. Om hunden inte får behandling kan även hypoglykemiinducerade kramper, kollaps och död av hypovolemi uppstå.

### ***Diagnostik***

Det finns flera blodprovsvynd som kan ses vid binjurebarksinsufficiens. Bland dessa är hyponatremi med samtidig hyperkalemi klassiskt men behöver inte alltid förekomma (Scott-Moncrieff, 2010). Azotemi, icke-regenerativ anemi och metabolisk acidosis kan ibland ses, och i den vita blodbildningen noteras ofta avsaknad av stressleukogram, vilket är mycket ovanligt vid andra systemiska sjukdomar. Utöver dessa förändringar kan hypoglykemi, hyperfosfatemi, hypokloremi, hyperkalcemi, hypoalbuminemi, hypokolesterolemi samt en något stegrad ALAT och ALP ses. Sammantaget är det vid ett normalblodprov helhetsbilden som väcker misstankar

om binjurebarksinsufficiens, men ingen av de ovan nämnda parametrarna kan ge en definitiv diagnos.

För att säkert kunna ställa diagnosen binjurebarksinsufficiens bör en så kallad ACTH-stimulering utföras (Klein & Peterson, 2010). Detta test bygger på att en oftast syntetisk analog till hormonet ACTH administreras genom intramuskulär eller intravenös injektion. Före injektionen med ACTH tas ett så kallat 0-blodprov för att det sedan ska vara möjligt att jämföra kortisolvärdet i blodet före och en timme efter stimuleringen. Hos friska individer ses en tydlig stegring av kortisolnivåerna i blodet då det avslutande blodprovet tas, men hos en hund med binjurebarksinsufficiens sker ingen eller en mycket svag stegring.

### **Behandling**

Behandlingen består i att ersätta de hormoner som saknas, vanligen en glukokortikoid (t.ex. hydrokortison) och en mineralkortikoid (t.ex. fludrokortison) (Kintzer & Peterson, 1997). För en hund i Addisonkris är det utöver detta essentiellt med vätsketerapi och intensivvårdsövervakning för att motverka den hypovolemi som annars kan orsaka hundens död. Prognosen är god i de flesta fall om korrekt behandling sätts in i tid.

### **Ärftlighet inom andra raser**

Det finns ett antal raser som anses predisponerade för binjurebarksinsufficiens, bland annat storpuddel, nova scotia duck tolling retriever, portugisisk vattenhund och bearded collie. Inom raserna storpuddel, portugisisk vattenhund och bearded collie har det bevisats att binjurebarksinsufficiens kan vara ärftlig (Famula *et al.*, 2003; Oberbauer *et al.*, 2006; Oberbauer *et al.*, 2002). Den exakta mekanismen för nedärvning av sjukdomen har dock inte kunnat fastställas. Autosomal dominant nedärvning har inom samtliga av ovan nämnda raser kunnat uteslutas, men att arvs gången beror av ett ensamt, autosomalt, recessivt locus är fortfarande en möjlighet.

### **Binjurebarksinsufficiens på människa**

Den primära formen av binjurebarksinsufficiens på hund orsakas ofta av en autoimmun destruktion av binjurebarken. På humansidan är detta den vanligaste etiologin. Det är hos människa inte heller ovanligt att flera endokrina organ, såsom sköldkörteln, påverkas av den autoimmuna processen, s.k. autoimmunt polyendokrint syndrom (APS). Det har i fall av APS även observerats att olika personer i samma familj kan drabbas av olika autoimmuna endokrina sjukdomar. (Lipowsky *et al.*, 2008).

Human autoimmun binjurebarksinsufficiens kan delas upp i två former, APS typ 1 (APS-1) och APS typ 2 (APS-2) (Melmed *et al.*, 2011). APS-1 nedärvs autosomalt recessivt och drabbar båda könen lika ofta. De vanligaste sjukdomstecknen är mukokutan candidiasis (s.k. torsk), autoimmun bisköldkörtelinsufficiens och Addisons sjukdom. APS-2 har en mer komplex nedärvningsmekanism, men är vanligare än APS-1 och drabbar kvinnor i större utsträckning än män. Kliniskt ses då två eller fler av följande tillstånd: Addisons sjukdom, diabetes mellitus typ

1, autoimmun sköldkörtelinflammation, Graves sjukdom (sköldkörtelsjukdom), glutenintolerans, myastenia gravis och primär hypogonadism (underfunktion av könskörtlarna).

## **Relaterade sjukdomar**

### ***Hypothyreos***

Hypothyreos är en endokrin sjukdom som uppstår då sköldkörteln inte klarar av att producera hormonerna thyroxin (T<sub>4</sub>) och triiodothyronin (T<sub>3</sub>), som är viktiga för ämnesomsättningen (Scott-Moncrieff, 2010). Sjukdomen har en jämn könsfördelning och orsakas hos hund oftast av en immunmedierad nedbrytning av sköldkörteln (Scott-Moncrieff, 2010).

### ***Diabetes mellitus***

Diabetes mellitus delas upp i två former: typ 1 som innebär att bukspottkörtelns  $\beta$ -celler på grund av nedsatt funktion eller minskat antal inte kan producera tillräckligt med insulin, vilket ger en insulinbrist, och typ 2 som uppstår då cellerna i kroppen utvecklat en insulinresistens.

På tik ses progesteroninducerad diabetes mellitus, vilket beror på insulinresistens och anses vara en vanlig form av diabetes mellitus hos tik i Sverige. Denna typ ses framförallt på äldre tikar efter lopp. Hos hanhundar med insulinresistens är den vanligaste orsaken istället hyperadrenokorticism. I länder där tikar kastreras rutinmässigt, utan sjukdom som orsak, drabbas hundarna relativt oftare av diabetes mellitus typ 1. Denna typ har i ett fåtal fall konstaterats ha en immunmedierad bakgrund med nedbrytning av  $\beta$ -cellerna i bukspottkörteln (Nelson & Reusch, 2014).

### ***Övriga immunmedierade sjukdomar***

På hund finns ett flertal immunmedierade sjukdomar dokumenterade, bland annat systemisk lupus erythematosus (SLE), immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA), polyartrit och sebakös adenit. Dessa är av intresse med avseende på förekomst inom eventuella familjer med binjurebarksinsufficiens för att undersöka om det finns en ärftlig defekt i immunförsvaret som ger upphov till flera olika immunmedierade sjukdomar.

### ***Samtidig förekomst av endokrina sjukdomar***

Det finns endast ett begränsat antal rapporter om hundar med binjurebarksinsufficiens och samtidig förekomst av ytterligare en endokrin sjukdom. År 1996 presenterades en undersökning av 225 hundar med binjurebarksinsufficiens, och av dessa hade elva stycken minst en endokrin sjukdom till (Peterson *et al.*, 1996). Den vanligaste samtidiga sjukdomen var hypothyreos, men även diabetes mellitus typ 1 samt hypoparatyroidism observerades. En annan studie presenteras förekomsten av defekter i olika endokrina organ hos portugisiska vattenhundar som obducerats (K. Chase *et al.*, 2011). Av samtliga 145 hundar som undersöktes i studien hade 35% sköldkörtelatrofi och 19% binjurebarksatrofi. Denna artikel ger dock ingen information om samtidig sjukdom.

## **Finsk lapphund**

År 1968 registrerades de första hundarna av rasen finsk lapphund (Lindqvist *et al.*, 2005; Svenska lapphundklubben, 2014). Rasen har sitt ursprung i samernas arbetande hundar, vilkas uppgift var att valla och vakta ren. Idag används den finska lapphunden inte bara för arbete utan är även en populär sällskapshund, som år 2012 var ras nummer 18 på Svenska kennelklubbens topplista över antal nyregistrerade valpar (Svenska kennelklubben, 2013). Det har uppskattats att rasen härstammar från cirka 75 finska, fyra svenska och en norsk hund (Lindqvist *et al.*, 2005). De senaste åren har rasen ökat i popularitet, och idag finns uppskattningsvis cirka 3000 finska lapphundar i Sverige och 5500 i Finland.

## **MATERIAL OCH METODER**

### **Djur**

Studien utgick från finska lapphundar i Sverige och Finland, men även ett fåtal hundar boende i andra länder inkluderades när släktskap med de svenska och finska hundarna kunde identifieras. I Sverige kan populationsstorleken uppskattas till 3000 hundar. Storleken på den finska populationen uppskattas till 5500 hundar.

### **Metoder**

#### ***Förekomst av binjurebarksinsufficiens hos rasen finsk lapphund***

Officiellt rapporterade fall av binjurebarksinsufficiens hos finska lapphundar identifierades via Svenska lapphundklubbens hälsoenkät 2014 samt via publicerad information från Lapphundklubben i Finland, Lappalaiskoirat R. Y. Dessa källor gav även information om fall av de övriga sjukdomarna som ingår i studien.

#### ***Släktskap mellan de sjuka hundarna***

Stamtavlor för de drabbade hundarna erhöles via kontakter på Svenska Lapphundklubben, Svenska kennelklubbens databas "Hundddata", Finska kennelklubbens databas "KoiraNet", Norska kennelklubbens databas "DogWeb" och den amerikanska stiftelsen Orthopedic Foundation For Animals (OFFA) databas.

De sjuka hundarnas stamtavlor studerades och sammankopplades i släktforsknings-programmet "Min Släkt" (version V3). För att få en visuell översikt av hundarnas koppling till varandra skrevs en släktkarta ut och sammanfogades, se figur 1a och 1b. Med hjälp av färgkodning identifierades sedan hundar med olika sjukdomsdiagnoser.

För varje individ registrerades data om föräldrar, kön och diagnos, vilket sedan användes för att rita upp ett stamträd med hjälp av R Studio (version 3.1.2) med package Kinship 2 (version 1.6.0).

#### ***Förekomst av andra relaterade sjukdomar i familjer där binjurebarksinsufficiens uppträder***

Hundar som diagnostiserats med en potentiellt autoimmun sjukdom och som var relativt nära släkt till någon av hundarna med binjurebarksinsufficiens registrerades. Detta för att ge en överblick av förekomsten av övriga potentiellt autoimmuna sjukdomar inom hundfamiljerna som drabbats av binjurebarksinsufficiens. De sjukdomar som valdes i denna kategori var hypotyreos, diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus (SLE), immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA), polyartrit, sebakös adenit samt två fall av odefinierad autoimmun sjukdom.

Utöver de autoimmuna sjukdomarna noterades även om släktingar till hundarna med binjurebarksinsufficiens uppvisat några sjukdomstecken som kan uppträda vid binjurebarksinsufficiens. Detta gjordes för att undersöka om det fanns några tendenser till ökade

problem av dessa slag inom familjer med binjurebarksinsufficiens. Om så var fallet, skulle det kunna innebära att några hundar med binjurebarksinsufficiens ännu inte fått rätt diagnos. De kliniska tecken som registrerades var generell ledsmärta, gastrointestinala störningar, leversjukdom, pankreatit och megesophagus.



**Figur 1a** 8 meter lång släktkarta för finska lapphundar som fått diagnosen binjurebarksinsufficiens och släktingar som erhållit andra sjukdomsdiagnoser som skulle kunna vara relaterade till sjukdomen.



**Figur 1b** De olika sjukdomarna illustreras genom färgkodning.

## RESULTAT

### Hundarna i studien

Studien inbegriper 906 finska lapphundar, varav 123 från Sverige, 779 från Finland, 2 från Norge och 2 från USA. Av de 906 hundarna hade 142 en känd sjukdomsdiagnos. Hundarna i studien var födda från 1970-talet fram till år 2012.

### Förekomst av binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund

Totalt 39 fall av rapporterad binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund har kunnat identifieras. Av dessa var 12 (31%) från Sverige, 24 (61%) från Finland, 2 (5%) från USA och en hund (3%) från Norge.

År 2004 uppskattades antalet finska lapphundar i Sverige till cirka 2000 (Lindqvist *et al.*, 2005), det året registrerades 355 nya hundar. Det senaste decenniet har rasen ökat stadigt i popularitet och år 2014, i slutet av november, hade 628 nya hundar registrerats (Svenska kennelklubben, 2014). Populationsstorleken i Sverige uppskattas därför idag till 3000 hundar. I Finland har antalet nyregistrerade hundar per år varit kring 1100 de senaste 10 åren (Finska kennelklubben, 2014) och populationens storlek i Finland kan uppskattas till 5500 hundar. De amerikanska och norska hundarna i studien var relativt närbesläktade med de svenska och finska hundarna.

### Förekomst av hypotyreos

Totalt identifierades 65 rapporterade fall av hypotyreos. Av dessa var 22 (34%) från Sverige och 43 (66%) från Finland. Ingen av hundarna med diagnosen hypotyreos hade ett kullsyskon som drabbats av samma sjukdom. Däremot identifierades bland de drabbade två hanar, som var födda i två olika kullar med samma föräldrar.

### Förekomst av diabetes mellitus

Totalt återfanns 20 rapporterade fall av diabetes mellitus. Av dessa var 6 (30%) från Sverige och 14 (70%) från Finland. Det största antalet hundar som insjuknat i diabetes mellitus i en kull, var tre bröder i en kull med sammanlagt 7 valpar (43%).

### Hundar med flera endokrina sjukdomar

Av de totalt 142 hundarna med en känd sjukdom hade två diagnostiserats med mer än en endokrin sjukdom; en tik med binjurebarksinsufficiens och hypotyreos samt en tik med binjurebarksinsufficiens och diabetes mellitus.

### Gemensam anfader

För de 39 hundarna som diagnostiserats med Addisons sjukdom kunde en gemensam anfader, GA, identifieras. GA räknas till en av de cirka 80 founders som rasen bygger på. Hundarna i denna studie med rapporterad binjurebarksinsufficiens är födda mellan 1996 och 2010. De återfinns i generation 5 till och med 9 efter GA, där GA räknas som generation 0.

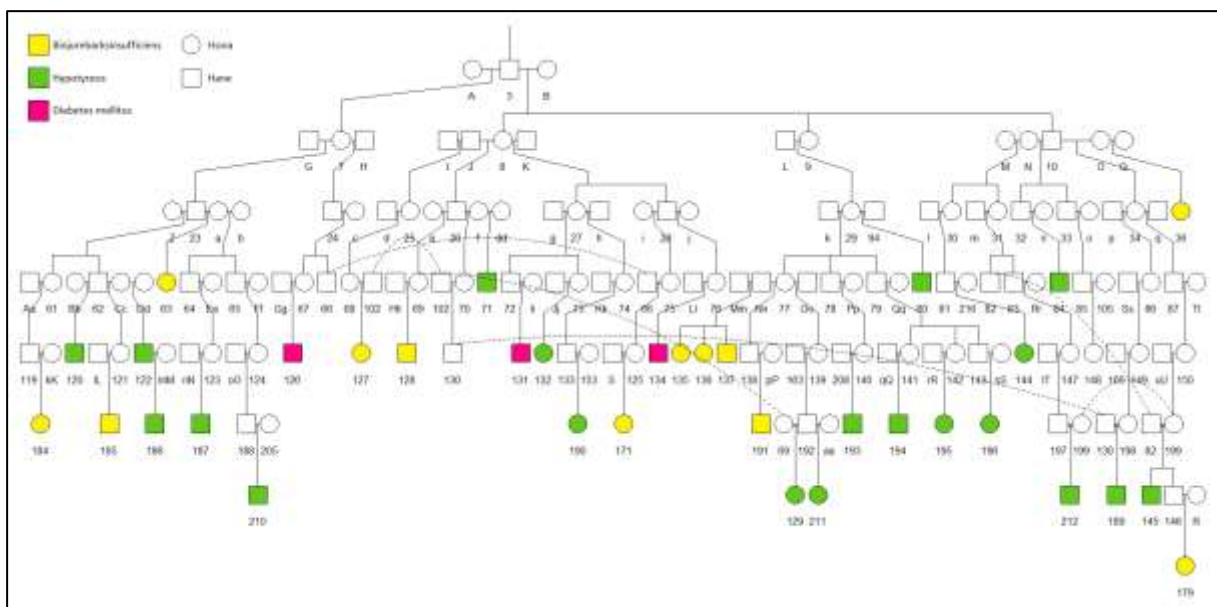


Utöver fallen av binjurebarksinsufficiens kunde även 62 av de 65 kända fallen av hypotyreos och 19 av de 20 rapporterade fallen av diabetes mellitus, i rakt nedstigande led, kopplas till denna hund, se tabell 1. De sjuka hundarna återfanns bland ättlingarna till GA i generation 4 till och med 10, där GA räknas som generation 0. Majoriteten av hundarna med binjurebarksinsufficiens, hypotyreos eller diabetes mellitus (117 av 118) var släkt med GA på flera sätt, vilket tyder på inavel. Samtliga 62 fall av hypotyreos kunde utöver detta kopplas, i rakt nedstigande led, till en kombination av två ättlingar till GA. Båda dessa hundar återfanns i generation 4 efter GA.

## Nedärvningsmönster

Nedärvningsmönstret för binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund är sporadiskt, se figur 2, som illustrerar släktbanden för en liten del av ättlingarna till GA. Sjukdomen förefaller hoppa över generationer, och majoriteten av de sjuka hundarna har föräldrar utan någon sjukdomsdiagnos, vilket gör att en autosomal dominant nedärvning kan anses mindre troligt. En autosomalt recessiv nedärvning är dock fortfarande möjlig.

Det är tydligt att fall av hypotyreos är frekvent förekommande inom linjer med binjurebarksinsufficiens, samt att även denna sjukdom uppkommer oregelbundet. Fall av diabetes mellitus är betydligt färre men kan även de ses i nära anslutning till hundar med binjurebarksinsufficiens och hypotyreos.



**Figur 2** Illustration av sjukdomsförekomst för en liten del av ättlingarna till GA. Ej medtaget är kullsyskon utan vare sig egen sjukdomsdiagnos eller sjuka ättlingar. Vita figurer representerar individer utan en känd diagnos.

## Könsfördelning för de olika sjukdomarna

Av de 39 hundarna som fått diagnosen binjurebarksinsufficiens var 26 stycken tikar (67%) och 13 hanhundar (33%). För hundar inom familjen med diagnosen hypotyreos var antalet hanar 36

stycken (58%) och antalet tikar 26 (42%). Motsvarande siffror för diabetes mellitus hos GA:s ättlingar är 12 hanar (63%) och 7 tikar (37%). Se tabell 1.

**Tabell 1** Kön fördelning för binjurebarksinsufficiens, hypotyreos och diabetes mellitus

Diagnos	Totalt antal kända fall	Antal släkt med GA	Hanar släkt med GA	Tikar släkt med GA
Binjurebarksinsufficiens	39	39 (100%)	13 (33%)	26 (67%)
Hypotyreos	65	62 (95%)	36 (58%)	26 (42%)
Diabetes mellitus	20	19 (95%)	12 (63%)	7 (37%)
<b>Totalt</b>	<b>122</b>	<b>118</b>	<b>61</b>	<b>59</b>

Tabellen visar det totala antalet hundar med rapporterad binjurebarksinsufficiens, hypotyreos eller diabetes mellitus, samt antal av dessa som är ättlingar till GA (detta visas även i %).

Kön fördelningen för respektive sjukdom redovisas för hundar släkt med GA. Två tikar har mer än en diagnos, vilket påverkar det totala antalet hundar.

### Andra sjukdomar i släkten

Sjukdomstillstånd som valdes ut för kartläggning i denna studie är endokrina sjukdomar som kan ha autoimmun bakgrund, övriga autoimmuna sjukdomar samt sjukdomstecken som ses i samband med binjurebarksinsufficiens.

Av de 574 ättlingarna till GA som kartlagts i denna studie hade 142 (25%) diagnosticerats med någon av följande sjukdomar eller sjukdomstecken: binjurebarksinsufficiens, hypotyreos, diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus (SLE), immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA), sebakös adenit, polyartrit eller generell ledsmärta, gastrointestinala störningar, leversjukdom, pankreatit, megaesophagus eller odefinierad autoimmun sjukdom. Även diagnosen plötslig död har tagits med i studien. Antal drabbade hundar för respektive sjukdom redovisas i tabell 2. Tio hundar hade mer än en sjukdomsdiagnos, se tabell 3.

**Tabell 2** Antal rapporterade fall av respektive diagnos bland GA:s ättlingar

Sjukdomstyp	Diagnos	Antal
Endokrina sjukdomar	Binjurebarksinsufficiens	39
	Hypotyreos	62
	Diabetes mellitus	19
Övriga autoimmuna sjukdomar	Systemisk lupus erythematosus (SLE)	3
	Immunmedierad hemolytisk anemi (IMHA)	3
	Sebakös adenit	1
	Polyartrit eller generell ledsmärta utan diagnos	3
Övriga sjukdomar samt dödsfall	Gastrointestinala störningar (kräkningar, diarré)	8
	Leversjukdom	8
	Pankreatit	1
	Megaesophagus	1
	Odefinierad autoimmun sjukdom	2
	Plötslig död	4

**Tabell 3** Antal hundar med mer än en sjukdom samt det totala antalet sjuka hundar.

	<b>Antal hundar</b>
Hundar med mer än en endokrin sjukdom	2
Hundar med mer än en av de övriga sjukdomsdiagnoserna*	8
<b>Totalt antal sjuka hundar</b>	<b>142</b>

*\*Detta avser alla sjukdomsdiagnoser, inklusive dödsfall, utöver de endokrina sjukdomarna.*

## **DISKUSSION**

### **Binjurebarksinsufficiens har en hög förekomst inom rasen finsk lapphund**

Att binjurebarksinsufficiens förekommer i högre grad hos den finska lapphunden än hos många andra raser var före denna studie inte bevisat, även om misstankar om detta har funnits inom rasklubbarna i både Sverige och Finland.

En grov uppskattning av prevalensen av binjurebarksinsufficiens år 2009 kan beräknas till 0,4% för både den svenska och den finska populationen. Detta baseras på en estimerad population på 3000 hundar i Sverige och 5500 hundar i Finland. 0,4% är ett högt värde som ligger i paritet med förekomsten hos andra kända predisponerade hundraser (Hanson, J., Sveriges Lantbruksuniversitet, pers. medd., 2015-01-15). Detta värde kan även jämföras med förekomsten hos samtliga hundraser sammantaget, vilken uppskattas till 0,09%.

I denna studie har 39 fall av binjurebarksinsufficiens kunnat identifieras, vilket i sig är många drabbade för en relativt liten population, men sjukdomens diffusa kliniska tecken gör dessutom att den ofta misstas för andra åkommor. Detta gör att den generellt misstänks vara underdiagnostiserad. Utöver detta kan en ovilja eller rädsla att förknippas med sjukdomen göra att uppfödare inte vill rapportera, alternativt inte uppmuntrar valpköpare att anmäla, om en hund från deras kennel insjuknar. Detta medför att antalet sjuka hundar kan antas vara större än det som publicerats.

Med en förekomst i Sverige och Finland på kring 0,4% kan den finska lapphunden alltså räknas till de för binjurebarksinsufficiens predisponerade hundraserna. Detta värde kan även anses falskt lågt på grund av det misstänkt stora mörkertalet vad det gäller korrekt diagnostiserade hundar med binjurebarksinsufficiens.

### **Det finns sannolikt en ärftlig komponent**

#### ***En gemensam anfader***

För samtliga fall av binjurebarksinsufficiens, samt för majoriteten av fallen av hypotyreos och diabetes mellitus, har en gemensam anfader kunnat identifieras. Att alla dessa tre sjukdomar kunde kopplas till en gemensam stamfader var oväntat. Resultat av detta slag har aldrig tidigare presenterats inom någon hundras och kan anses vara revolutionerande för forskningen av binjurebarksinsufficiens hos hund. En viktig fråga att beakta är dock att rasen finsk lapphund bygger på ett relativt litet antal individer, för vilka stamtavlorna inte är allmänt kända. Detta innebär att det finns en möjlighet att samtliga founders är relativt nära släkt, vilket skulle medföra att samtliga finska lapphundar kan kopplas till en gemensam anfader. Detta faktum är i denna studie varken bevisat eller motbevisat och skulle därför vara intressant att utreda vidare.

På humansidan har man inte heller, i någon population, kunnat koppla fall av binjurebarksinsufficiens till en gemensam anfader i denna omfattning. Det har dock konstaterats att binjurebarksinsufficiens på människa kan vara ärftligt (Melmed *et al*, 2011). En variant är att sjukdomen uppträder i samband med APS. Ett exempel på detta är en familj där dottern drabbats av Addisons sjukdom och autoimmun tyreoidit, sonen hade

diabetes mellitus typ 1 och deras mor hade diagnostiserats med autoimmun tyreoidit och var dessutom glutenintolerant. (Lipowsky *et al.*, 2008). Detta liknar i hög grad det som ses hos den finska lapphunden, där flera autoimmuna sjukdomar uppkommer inom samma familj.

### ***Linjeavel – en sannolik orsak***

Linjeavel minskar den genetiska mångfalden och ökar antalet homozygota loci i populationen, vilket medför en ökad risk för ärftliga sjukdomar. Då den finska lapphunden för endast 40 år sedan, år 1975, fick den rasstandard den har idag och nu bygger på cirka 80 founders kan linjeavel ses som ett uppenbart problem vad det gäller rasens hälsa.

Hos andra kända predisponerade raser, såsom storpudel (Famula *et al.*, 2003), bearded collie (Oberbauer *et al.*, 2002) och portugisisk vattenhund (Oberbauer *et al.*, 2006) har en ärftlighet för binjurebarksinsufficiens dokumenterats. I den ovan nämnda studien av portugisisk vattenhund har inavel kunnat kopplas till förekomst av binjurebarksinsufficiens.

Av de finska lapphundarna med rapporterad binjurebarksinsufficiens, hypotyreos eller diabetes mellitus var alla utom en släkt med GA på flera sätt, vilket talar för att ättlingarna till GA ofta har korsats med varandra. Detta ökar ytterligare sannolikheten för att dessa relativt frekvent förekommande sjukdomar har uppstått på grund av linjeavel.

Detta är första gången som denna typ av inventering gjorts av olika autoimmuna sjukdomar inom hundfamiljer. Det är också första gången som en gemensam anfader, som kan kopplas till samtliga fall av binjurebarksinsufficiens samt huvudparten av hundarna med hypotyreos eller diabetes mellitus, har identifierats inom en hundras. Sammantaget visar den gemensamma stamfadern, linjeavelsproblematiken i rasen och erfarenheten från andra predisponerade raser på att det kan finnas en ärftlig komponent som påverkar utvecklingen av binjurebarksinsufficiens även hos rasen finsk lapphund.

### ***Inga fall av binjurebarksinsufficiens finns rapporterade i de tidigaste generationerna***

Att det inte finns några fall av binjurebarksinsufficiens i generation 0 till 4 efter GA beror sannolikt på att man då de hundarna levde inte hade lika stor kunskap om binjurebarksinsufficiens som man har idag, vilket gjorde det svårt att ställa diagnosen. Hundarna fick då sannolikt istället diagnoser som akut njursvikt, akut gastrointestinal sjukdom eller plötslig död.

Det tidigaste fallet av binjurebarksinsufficiens i denna studie är en hund född 1996. Detta är samma år som det publicerades en heltäckande sammanfattning, baserat på ett stort antal hundar, av kliniska sjukdomstecken och diagnostik för binjurebarksinsufficiens (Peterson *et al.*, 1996). Denna artikel ökade sannolikt medvetenheten för sjukdomen hos de praktiserande veterinärerna, vilket i sin tur medförde att flera patienter utreddes för binjurebarksinsufficiens.

Att binjurebarksinsufficiens inte funnits inom rasen före de tidigast rapporterade fallen kan anses osannolikt, då detta förutsätter att en viss mutation har uppkommit spontant hos de första registrerade fallen, för att sedan, inom loppet av knappt 20 år, etablera sig endast i denna släkt.

Utöver detta är det möjligt att man först på senare tid har börjat sammanställa hälsoläget i rasen, vilket gjort att sjuka hundar som levt dessförinnan inte registrerats. Det faktum att rasen i stor utsträckning använts som arbetshundar kan dessutom innebära att hundar, som inte kunde valla på grund av sjukdom, avlivades utan diagnos.

## **Hög förekomst av andra relaterade sjukdomar bland GA:s ättlingar**

### ***En hundsläkt med möjligt autoimmunt polyendokrint syndrom***

Mot förmodan kunde majoriteten av de rapporterade finska lapphundarna med hypotyreos eller diabetes mellitus kopplas till samma familj som alla de kända fallen av binjurebarksinsufficiens. Liknande forskning har inte publicerats i denna omfattning hos någon annan hundras, vilket gör upptäckten fascinerande.

Hypotyreos tros generellt vara immunmedierad, men den exakta mekanismen bakom detta är inte helt fastställt (Scott-Moncrieff, 2010). Hos riesenschnauzer har det observerats en genetisk koppling mellan fall av lymfocytär thyreoidit (Wilbe *et al.*, 2007). Kanske kan APS också i en del fall vara orsaken. Sjukdomen anses, i motsats till binjurebarksinsufficiens, vara en överdiagnostiserad sjukdom, vilket, tillsammans med faktumet att den kan uppkomma spontant, skulle kunna förklara de tre fall som inte kan kopplas till GA.

På humansidan ser man, som nämnts tidigare, släkter med autoimmunt polyendokrint syndrom. I dessa familjer ses fall av binjurebarksinsufficiens, autoimmun sköldkörtelinflammation och diabetes mellitus samlade, vilket i hög grad liknar det vi ser hos den finska lapphunden (Lipowsky *et al.*, 2008).

Att binjurebarksinsufficiens, hypotyreos och diabetes mellitus ses i samma familj i denna utsträckning hos en hundras är mycket intressant och ger stöd åt misstankarna att det föreligger någon form av autoimmunt polyendokrint syndrom inom rasen.

### ***Få hundar med mer än en endokrin sjukdom, men många fall i familjen***

Det fanns inte många hundar med mer än en rapporterad endokrin sjukdom bland de finska lapphundarna. I denna studie kunde endast en tik med binjurebarksinsufficiens och hypotyreos samt en tik med binjurebarksinsufficiens och diabetes mellitus identifieras. Det ska i det senare fallet tas i beaktande att tikens diabetes mellitus kan vara progesteroninducerad, vilket är relativt vanligt hos tikar efter löp.

Hos människa ses binjurebarksinsufficiens ofta, som nämnts tidigare, tillsammans med andra endokrina sjukdomar i ett så kallat autoimmunt polyendokrint syndrom. Denna studie visar på att det hos finsk lapphund är ovanligt att en hund drabbas av flera endokrina störningar. Det är dock desto vanligare att hundar i samma familj insjuknar i olika hormonella sjukdomar, vilket också ses i samband med APS på humansidan. Detta talar för att APS förekommer på finsk lapphund.

### ***För få fall av övriga sjukdomar***

24 rapporterade fall av övriga relaterade sjukdomar och sjukdomstecken har kunnat kopplas till GA:s ättlingar. Detta ger en uppfattning om sjukdomsläget i släkten, men det sparsamma antalet fall gör att det är svårt att dra några slutsatser från dessa data i dagsläget.

### **Könsfördelning för de tre endokrina sjukdomarna**

#### ***Binjurebarksinsufficiens – två tredjedelar är tikar***

67% av de finska lapphundarna med binjurebarksinsufficiens var tikar, vilket inte är ovanligt. Könsfördelningen för hundar med binjurebarksinsufficiens varierar mycket mellan hundraser. Generellt är tikar överrepresenterade men på exempelvis storpuddel är en så gott som jämn fördelning bland könen för de sjuka individerna.

Med två tredjedelar tikar bland de finska lapphundarna med binjurebarksinsufficiens kan en form av autoimmunt polyendokrint syndrom typ 2 (APS-2), som ses på människa, övervägas. APS-2 ses framför allt hos kvinnor och ger en kombination av två eller flera sjukdomstillstånd, där binjurebarksinsufficiens, autoimmun sköldkörtelinflammation och diabetes mellitus typ 1 är några.

#### ***Hypotyreos – tre femtedelar är hanhundar***

Hypotyreos drabbar vanligtvis båda könen lika ofta (Scott-Moncrieff, 2010), men i denna studie var tre av fem hundar med hypotyreos hanar. Generellt anses tikar vara mer frekvent drabbade av endokrina sjukdomar än vad hanhundar är, vilket gör könsfördelningen för de finska lapphundarna med hypotyreos oväntad.

#### ***Diabetes mellitus – två tredjedelar är hanhundar***

Ett oväntat fynd var att majoriteten av hundarna med diabetes mellitus var hanar. Detta medför att progesteroninducerad diabetes mellitus, som är relativt vanligt hos äldre tikar efter löp, inte kan vara den huvudsakliga förklaringen till att hundarna utvecklade sjukdomen. Detta gör att en ärftlig form av diabetes mellitus, möjligtvis i form av ett autoimmunt polyendokrint syndrom, är sannolikt.

### **Nedärvningsmekanismen är inte fastställd**

Denna studie visar inte på något entydigt nedärvningsmönster för binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund. Majoriteten av de sjuka hundarna hade föräldrar utan rapporterad sjukdom, vilket gör att autosomt dominant nedärvning med fullständig penetrans med största sannolikhet kan uteslutas. Faktumet att den finska lapphunden härstammar från endast cirka 80 individer, samt att flera tecken på linjeavel kan ses i GA:s släkt, gör det även svårare att räkna på arvbarhet för olika sjukdomar.

Hos övriga predisponerade raser som undersökts med avseende på ärftlighet och nedärvningsmekanism för binjurebarksinsufficiens har resultaten varierat något. Hos storpuddel och portugisisk vattenhund har det föreslagits att sjukdomen beror på ett autosomt recessivt

locus (Famula *et al.*, 2003; Oberbauer *et al.*, 2006), medan man hos bearded collie hävdar att denna teori inte var övertygande (Oberbauer *et al.*, 2002). Samtliga studier har dock uteslutit en autosomal dominant nedärvning.

Det krävs alltså ytterligare studier för att fastställa vilken mekanism som ligger bakom ärftligheten för binjurebarksinsufficiens hos den finska lapphunden.

### **Framtida redskap i forskningen av human binjurebarksinsufficiens**

Det finns många fördelar med att genomföra denna typ av studie på hund jämfört med att göra det på människa. Binjurebarksinsufficiens är betydligt ovanligare på människa än vad den är på hund. Anledningarna till detta är sannolikt många. Uppdelningen av hundar i olika hundraser gör populationen begränsad och linjeavel vanligare, vilket ökar risken för ärftliga sjukdomar. Hunden får även generellt fler avkommor och livslängden är markant kortare. Detta medför att man kan studera fler individer på kortare tid. På hundsidan finns släktskap ofta registrerat och offentligt publicerat i sökbara databaser, vilket underlättar kartläggning av familjer. Utöver detta finns ofta engagerade rasklubbar som regelbundet kontrollerar hälsoläget i rasen med hjälp av exempelvis hälsoenkäter. Sammantaget finns det många nyttor med att undersöka binjurebarksinsufficiens på hund för att sedan kunna använda informationen på humansidan.

### **Svagheter i studien**

Då studien baseras på till rasklubbarna rapporterade sjukdomsfall, har det inte funnits möjlighet att läsa sjukdomsjournalerna för alla hundar, vilket gör att det finns en risk att inte alla diagnoser är korrekta. Det skulle i framtiden vara värdefullt att utföra denna kontroll av journaler. Det ska dock tas med i beräkningarna att binjurebarksinsufficiens är en underdiagnostiserad sjukdom, vilket gör att antalet fall sannolikt inte är lägre än det som anges i denna studie, snarare tvärtom.

### **Gender**

Denna studie har kvinnlig författare, handledare och examinator. Av litteraturen som det i detta arbete refereras till har 10 av 16 minst en kvinnlig författare. Utöver detta visade denna studie på att det bland finska lapphundar är övervägande tikar som drabbas av binjurebarksinsufficiens. Detta gör att formen av sjukdomen som ses på finsk lapphund liknar APS typ 2 som ses på humansidan, för vilken kvinnor drabbas i högre grad än män.

### **Vad behöver göras härnäst?**

Det långsiktiga målet med denna forskning är att kunna använda resultaten som erhålls när man kombinerar avelsdjur, för att minska risken att finska lapphundar utvecklar binjurebarksinsufficiens och förhoppningsvis även andra immunrelaterade endokrina sjukdomar.

Det kan i vidare studier vara av värde, som nämnts tidigare, att begära in journaler för samtliga sjukdomsdrabbade hundar för att kunna fastställa att diagnoserna är korrekta. En vidare utredning av släktbanden mellan rasens founders skulle också kunna bekräfta eller avfärda teorin om att alla finska lapphundar har en gemensam anfader.



Nästa stora steg i forskningen kring binjurebarksinsufficiens hos finsk lapphund är dock att samla in blodprover, dels från sjuka hundar men även från övriga finska lapphundar, för att sedan utföra genanalyser för att se om man kan hitta några loci som skiljer sjuka hundar från friska.

### **Slutsats**

Binjurebarksinsufficiens ses i högre grad hos den finska lapphunden än hos många andra raser. En gemensam anfader har identifierats för samtliga fall av binjurebarksinsufficiens samt majoriteten av hundarna drabbade av hypotyreos och diabetes mellitus. Detta är första gången en släkt av denna storlek, där man ser kopplingar mellan fall av dessa tre endokrina sjukdomar, presenterats. De tre sjukdomarna förefaller alltså vara ärftliga, men nedärvningsmekanismen kan inte fastställas i denna studie. För att utreda detta vidare bör blodprover för genanalys samlas in. Förhoppningen är att i framtiden kunna använda resultaten av denna forskning som ett potent redskap i avelsarbetet men också för genanalyser när kontrollhundar ska identifieras. Det finns även en möjlighet att den finska lapphunden kan fungera som modellorganism för någon human form av binjurebarksinsufficiens eller autoimmunt polyendokrint syndrom, vilket skulle hjälpa forskningen även på människa. Sammanfattningsvis är det av stort intresse att utveckla våra kunskaper om binjurebarksinsufficiens, kopplingen till hypotyreos och diabetes mellitus samt dessa sjukdomars ärftlighetsmekanism hos den finska lapphunden.

## REFERENSER

- Chase, K., Lawler, D.F., McGill, L.D., Miller, S., Nielsen, M., Lark, K.G. (2010). Age relationships of postmortem observations in Portuguese Water Dogs. *Age*, 33, 461-473.
- Famula, T.R., Belanger, J.M., Oberbauer, A.M. (2003). Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 8-12.
- Finska kennelklubben. (2014-11-27). *Avelsdata*.  
<http://jalostus.kennelliitto.fi/frmJalostustilastot.aspx?R=189&Lang=sv> [2014-11-27]
- Frank, C.B., Valentin, S.Y., Scott-Moncrieff, J.C.R., Miller, M.A. (2013). Correlation of Inflammation with Adrenocortical Atrophy in Canine Adrenitis. *Journal of Comparative Pathology*, 149, 268-279.
- Kintzer, P.P., Peterson, M.E. (1997). Treatment and Long-Term Follow-up of 205 Dogs With Hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 2, 43-49.
- Klein, S.B., Peterson, M.E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: Part II. *Canadian Veterinary Journal*, 51, 179-184.
- Lindqvist, A., Lundgren, A., Skoog, U., Wallin, G. (2005-08-06). *Rasspecifik avelsstrategi Finsk Lapphund*. <http://www.slk.nu/userfiles/13/rasfinsk.pdf> [2014-12-11]
- Lipowsky, C., Schorl-Schweikardt, B.A., Kehl, O., Brändle, M. (2008). 19-year-old patient with adrenal cortex insufficiency – only the tip of the iceberg. Polyendocrine autoimmune syndrome type II (Schmidt syndrome). *Praxis*, 97 (2), 77-81.
- Melmed, S., Polonsky K.S., Reed Larsen, P., Kronenberg, H.M. (2011). *Williams Textbook of Endocrinology*. 12. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Nelson, R.W., Reusch, C.E. (2014). Animal Models of Disease: Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology*, 222, 3, T1-T9.
- Oberbauer, A.M., Bell, J.S., Belanger, J.M., Famula, T.R. (2006). Genetic evaluation of Addison's disease in Portuguese Water Dog. *BioMed Central Veterinary Research*, 2:15.
- Oberbauer, A.M., Benemann, K.S., Belanger, J.M., Wagner, D.R., Ward, J.H., Famula, T.R. (2002). Inheritance of hypoadrenocorticism in Bearded Collies. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 5, 643-647.
- Peterson, M.E., Kintzer, P.P., Kass, P.H. (1996). Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208, 1, 85-91.
- Scott-Moncrieff, J.C.R. (2010). Hypoadrenocorticism. I: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. (red), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7. ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 1847-1857.
- Scott-Moncrieff, J.C.R. (2010). Hypothyroidism. I: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. (red), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7. ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 1751-1761.
- Sjaastad, Ø.V., Hove, K., Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*. 1. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Svenska kennelklubben. (2014-11-27). *SKK Avelsdata*.  
[http://hundar.skk.se/avelldata/Flikar.aspx?sida=Ras\\_info&id=508](http://hundar.skk.se/avelldata/Flikar.aspx?sida=Ras_info&id=508) [2014-11-27]

Svenska kennelklubben. (2013-01-07). *Rashunden fortfarande populärast.*

<http://www.skk.se/nyheter/2013/1/rashunden-fortfarande-mest-popular/> [2014-09-23]

Svenska lapphundklubben. (2014-11-12). *Finsk lapphund.*

<http://www.slk.nu/?p=7> [2014-12-11]

Wilbe, M., Sundberg, K., Hansen, I.R., Strandberg, E., Nachreiner, R.F., Hedhammar, Å., Kennedy, L.J., Andersson, G., Björnerfeldt, S. (2010). Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. *Tissue Antigens*, 75, 6, 712-719.