

VEIKINDI HROSSA Á KÚLUDALSÁ

Áfangaskýrsla

Sigurður Sigurðarson, dýralæknir og
Jakob Kristinsson, prófessor emeritus

Júní 2016

SAMANTEKT

- Rannsóknir skýrsluhöfunda sýna að a.m.k. 50% hrossa á Kúludalsá eiga við veikindi að stríða vegna efnaskiptaröskunar, sem líkist mjög sjúkdómsheilkenninu EMS (equine metabolic syndrome).
- Engar rannsóknir hafa farið fram á tíðni þeirrar efnaskiptaröskunar í íslenskum hrossum. Veikindi af hennar völdum virðast fátíð í erlendum hrossastofnum.
- Eftir að hafa fylgst með fóðrun hrossa á Kúludalsá, hagagöngu, holdafari og ein-kennum sjúkdómsins telja skýrsluhöfundar nánast útilokað að rekja megi veikindi þeirra til offóðrunar eða rangrar meðferðar, en það eru taldir helstu áhættuþættir EMS.
- Þegar tekið er mið af styrk flúoríðs í beinum hrossa, sem felld hafa verið, er enginn vafi á að flúormengun á bænum er umtalsverð. Er styrkur hans í beinum um fjórfalt hærri en á svæðum þar sem ekki gætir flúormengunar af völdum eldvirkni eða iðjuvera.
- Rannsóknir skýrsluhöfunda sýna marktæka fylgni á milli efnaskiptaröskunarinnar og styrk flúoríðs í blóði hrossanna á Kúludalsá. Áhrifin aukast með vaxandi styrk flúoríðs. Eru þessar niðurstöður í samræmi við það, sem fundist hefur í erlendum rannsóknum á áhrifum flúoríðs á efnaskipti insúlíns og glúkósa í rottum og mönnum.
- Að öllu samanlögðu telja skýrsluhöfundar líklegt að veikindi hrossanna á Kúludalsá megi rekja til flúormengunar. Þessar ályktanir eru dregnar af niðurstöðum erlendra rannsókna og þeim rannsóknum skýrsluhöfunda, sem lauk fyrir 1. maí 2016. Tillögur um framhald rannsókna er að finna í lokaorðum skýrslunnar.

EFNISYFIRLIT

SAMANTEKT	i
EFNISYFIRLIT	ii
1 INNGANGUR	1
2 FRÆÐAGRUNNUR	2
2.1 Afdrif flúoríðs í líkama manna og dýra – lyfjahvörf flúoríðs	2
2.1.1 <i>Flúoríð í blóði, beini og mjúkvefjum</i>	3
2.2 Eiturverkanir flúoríðs	4
2.2.1 <i>Áhrif flúoríðs á insúlín og stjórn blóðsykurs</i>	4
2.2.2 <i>Áhrif flúoríðs á starfsemi skjaldkirtils</i>	6
2.3 Flúoreitranir í hrossum	6
2.4 Efnaskiptaheilkenni í hrossum (EMS)	8
2.4.1 <i>Lífefnafræðilegar mælingar í blóði og EMS</i>	9
2.4.2 <i>Holdafar hrossa og EMS</i>	10
2.4.3 <i>Hófkvikubólga og EMS</i>	10
2.4.4 <i>Algengi EMS</i>	11
3 AÐFERÐIR	13
3.1 Efnamælingar	13
3.2 Tölfræði	13
4 NIÐURSTÖÐUR RANNSÓKNA	14
4.2 Skoðun á veikum hrossum	14
4.2.1 <i>Ályktun</i>	14
4.3 Mælingar á flúoríði í beinum, mjúkvefjum og blóðplasma	14
4.3.1 <i>Flúoríð í kjálkabeini</i>	15
4.3.2 <i>Flúoríð í rófuliðum</i>	15
4.3.3 <i>Flúoríð í mjúkvefjum</i>	16
4.3.4 <i>Flúoríð í blóðplasma</i>	16
4.3.5 <i>Niðurstaða og ályktun</i>	17
4.4 Rannsóknir á efnaskiptatruflunum	17
4.4.1 <i>Tvenndarrannsóknin</i>	17
4.4.2 <i>Niðurstöður</i>	18
4.4.3 <i>Ályktun</i>	18
4.5 Rannsóknir á blóðsýnum úr bráðveikum hrossum í júlí 2014	18
4.5.1 <i>Niðurstöður</i>	18
4.5.2 <i>Ályktun</i>	19
4.6 Rannsóknir á blóðsýnum úr bráðveikum hrossum í júlí 2015	19
4.6.1 <i>Niðurstöður</i>	19

4.6.2	Ályktun	19
4.7	Rannsókn á blóðsýnum úr veikum hrossum í janúar 2016	20
4.7.1	Niðurstöður	20
4.7.2	Ályktun	20
4.8	Rannsókn á sambandi flúoríðs í plasma, insúlíns og insúlínviðnáms	20
4.8.1	Samband flúoríðs í plasma og insúlíns í sermi	20
4.8.2	Sambandi flúoríðs í plasma og glúkósa-insúlínhlutfalls í sermi	21
4.8.3	Ályktun	22
5	UMRÆÐA OG ÁLYKTUN	23
6	LOKAORÐ	25
	HEIMILDASKRÁ	26
	VIÐAUKI I: Skýrslur Gunnars Sigurðssonar og Einars Jörundssonar	
	VIÐAUKI II: Niðurstöður mælinga, sem ræddar eru í köflum 4.4, 4.5, 4.6 og 4.7	
	VIÐAUKI III: Tölur með myndum 2, 3, 4 og 5	

1. INNGANGUR

Um þriggja ára skeið hafa undirritaðir að beiðni Atvinnuvega- og nýsköpunarráðuneytis unnið að rannsókn á óvenjulegum veikindum í hrossum á Kúludalsá við Hvalfjörð. Bærinn stendur um 5 km vestan við iðnaðarsvæðið á Grundartanga. Ríkjandi vindáttir bera útblástur frá iðnaðarsvæðinu iðulega yfir þennan bæ. Eigandi hrossanna telur að ástæða sjúkdómsins sé mengun frá verksmiðjunum. Veikindin hófust árið 2007. Árið áður, 2006, varð óhapp í framleiðslu á iðnaðarsvæðinu og barst mikil mengun þaðan. Mikið af flúoríði mældist strax í gróðri og beinum sauðfjár á viðmiðunarbæjum, sem eru dreifðir um sveitir við Hvalfjörð. Reglulegt eftirlit er með þeim. Merki eitrunar sáust á nokkrum kindum strax árið eftir. Um reglubundið eftirlit með hrossum hefur ekki verið að ræða og lítið vitað um áhrif flúormengunar á heilsufar þeirra fram til þessa.

Dýralæknar, sem kvaddir voru til lækninga á hrossunum, sem fyrst veiktust og síðar til rannsóknar á veikum hrossum, sem felld voru veik, gátu sér þess til, vegna þess að einkenni voru áþekkt, að um hefði verið að ræða svokallaða hófsperru og síðar efnaskiptasjúkdóm, sem borið hefur á í vaxandi mæli síðustu ár hér á landi og erlendis og kallast Equine metabolic syndrome (EMS). Sá sjúkdómur eykur hættu á hófsperru. Orsakirnar eru ekki þekktar, en hann tengist oft offitu vegna offóðrunar og hreyfingarleysis eða brúknarleysis. Það leiðir til truflunar á á hormónastarfsemi, óeðlilegar virkni á insúlíni (IR eða insulin resistance) og til óreglu og óstjórnar á blóðsykri (minnir á sykursýki 2 í mönnum). Hófsperra fylgir oft þessu ástandi en þar kemur til kvikubólga í hófum, einkum framfóta með losi á tábeini frá hófveggnum. Snöggar breytingar yfir í kraftmikið fóður svo sem safaríkan nýgræðing að vori eða kjarnfóður, hafa átt þátt í hófsperru og stundum er ástæðan skemmt fóður eins og gras af húsalóðum, sem safnað hefur verið í plastpoka og hitnað hefur í. Sjúkdómurinn er mjög kvalafullur. Hestarnir sperra framfætur fram og afturfætur inn undir sig til að létta á framfótunum, sem bera að jafnaði um 60% þungans. Einkennin eru sérkennandi og af þeim er nafnið dregið.

Veikindi í hrossum á þessum bæ hafa staðið samfelld síðan 2007. Af 31 hrossi, sem var á bænum þegar veikindin hófust hefur orðið að fella 16, sem enginn kostur var að lækna. Að auki varð að fella eitt hross, sem kom á bæinn norðan úr Skagafirði árið 2008 (sjá kafla 4.6). Á þessum tíma hefur þannig orðið að fella 17 hross og veikindi í hrossum eru enn viðvarandi á bænum. Þau hafa orðið mjög stíð í hreyfingum, bólgnáð á makka, baki og víðar og átt erfitt með að hreyfa sig. Sum hrossin hafa gefist upp og lagst fyrir bjargarvana. Einnig eru dæmi um að þau verði viðkvæm við snertingu, geti jafnvel orðið hættuleg í umgengni og svitni mikið. Þessi sjúkdómssaga og svo afdrifarík veikindi í stórum stíl líkist ekki neinu, sem við þekkjum.

Við höfum tekið blóðsýni, líffærasýni og beinasýni úr veikum hrossum og heilbrigðum á bænum til efnamælinga í von um að það mætti varpa ljósi á orsakir veikindanna. Til samanburðar höfum við tekið sýni úr hrossum frá bæjum í öðrum landshlutum. Mælingar, sem gerðar voru á beinasýnum úr hrossum á bænum áður en við komum að rannsókninni sýndu að þau innihéldu mikið magn flúoríðs. Í rannsóknum okkar og fræðilegri umfjöllun þessarar skýrslu var því megináherslan lögð á flúoríð og sjúkdóma, sem ritrýndar rannsóknir sýna að það geti valdið.

2. FRÆÐAGRUNNUR

2.1 Afdrif flúoríðs í líkama manna og dýra – lyfjahvörf flúoríðs

Fræðigreinin, sem fjallar um afdrif framandi efna í líkama manna og dýra er á ensku nefnd *pharmacokinetics*. Á íslensku hefur hún verið nefnd lyfjahvörf. Þegar fjallað er um eiturefni er stundum notað orðið *toxicokinetics*, en hið fyrrnefnda er þó algengara. Þessi fræðigreinin lýsir upptöku framandi efna í líkamann, hvernig þau dreifast til vefja, hvort þau verða fyrir einhverjum efnabreytingum og hvernig þau hverfa úr líkamanum aftur. Í stórum dráttum lýsir hún því hvað líkaminn gerir við framandi efni. Skilningur á lyfjahvörfum er nauðsynlegur til þess að geta áttað sig á lyfjaverkunum og eiturverkunum efna. Mismunur á lyfjahvörfum getur oft skýrt hvers vegna tiltekin efni valda meiri eiturverkunum í einni dýrategund en annarri. Mikilvægt í þessu sambandi er að þekkja *plasma clearance (CL_p)*, sem nefnt hefur verið úthreinsun á íslensku. Úthreinsuninni er skilgreind sem það rúmmál af blóðplasma, sem hreinsast algjörlega af tilteknu efni á tímaeiningu og er reiknuð í lítum á klukkustund (*l/kg/klst.*). Til þess að mælieiningin sé samanburðarhæf milli dýrategunda er leiðrétt fyrir þunga dýrsins og er hún þá gefin upp sem *l/kg/klst.* Ef þessi breyta er þekkt í tilraunadýrum eins og t.d. rottum, sem notaðar hafa verið til þess að ákvarða eitrunarskammt tiltekins efnis er hægt að áætla með þokkalegri nákvæmni hver sé eitrunarskammtur fyrir miklu stærra dýr svo framarlega sem úthreinsun sama eiturefnis úr þeirri dýrategund sé þekkt. Hér á eftir verður stuttlega gerð grein fyrir þekkingu manna á lyfjahvörfum flúoríðs í mönnum, smáum tilraunadýrum og búfé.

Lyfjahvörf flúoríðs hafa mest verið rannsökuð í mönnum. Eftir inntöku vatnsleysanlegra flúoríðsambanda berst flúoríð hratt inn í blóðrás meltingarvegar og nær styrkur þess í blóði hámarki á um eða innan við einni klukkustund¹⁻³. Með blóðrásinni berst það síðan hratt til vefja líkamans og fer samstundis að skiljast út með þvagi. Það binst mjög fast í beinum og tönnum en er þó í hreyfanlegu jafnvægi við það, sem finnst í öðrum vefjum líkamans. Talið er að í fullvaxta einstaklingum skiljist um helmingur af því flúoríði sem tekið er upp í meltingarvegi aftur út með þvagi en afgangurinn safnist í bein⁴. Flúoríðjónir bindast ekki plasmaprótínunum⁴. Úthreinsun flúoríðs í mönnum er um 0,15 l/kg/klst.⁵

Þegar lyfjahvörf flúoríðs hafa verið rannsökuð í öðrum dýrategundum svipar þeim til þess, sem gerist í mönnum. Við inntöku berst það hratt inn í blóðrás, þaðan til mjúkvelfja, beina og tanna og byrjar samstundis að skiljast út með þvagi. Mælibreytur eins og t.d. helmingunartími í plasma ($t_{1/2\beta}$), dreifingarrúmmál (V_d) og úthreinsun eru hins vegar breytilegar milli tegunda.

Í tilraunadýrum er hægt að skoða dreifingu flúoríðs í mjúkvæfi. Í rottum nær það hæstum styrk í lungum og nýrum⁶. Þegar jafnvægi er náð er styrkurinn í lifur um fjórðungi (25%) lægri en í nýrum og í vöðvum er hann nálægt 50% lægri^{6,7}. Úthreinsun flúoríðs í rottum er um 0,44 l/kg/klst., í köttum 0,43 l/kg/klst. og 0,52 l/kg/klst. í hömstrum⁸. Hún er þannig mun hærri í þessum litlu tilraunadýrum en mönnum og þarf að taka tillit til þess þegar niðurstöður rannsókna á áhrifum flúors í þessum dýrategundum eru yfirfærðar á menn eða búfé.

Þegar lítið er til þess hve flúormengun getur haft slæm áhrif á heilsu búfjár vekur það athygli hve afdrif flúoríðs í búfjártegundum hafa lítið verið rannsökuð. Að hluta hafa þau þó verið rannsökuð í nautgripum^{9,10} og nokkuð ítarlegar í sauðfé^{11,12} og svínum^{13,14}. Rannsóknir þær, sem gerðar voru í nautgripum náðu einungis til dreifingar þess og uppsöfnun í beinum og mjúkvelfjum. Í mjúkvelfjum var styrkur þess hæstur í lungum og nýrum en nokkru lægri í lifur, sem er sambærilegt við það, sem fundist hefur í rottum. Úthreinsun í sauðfé er sú sama og í

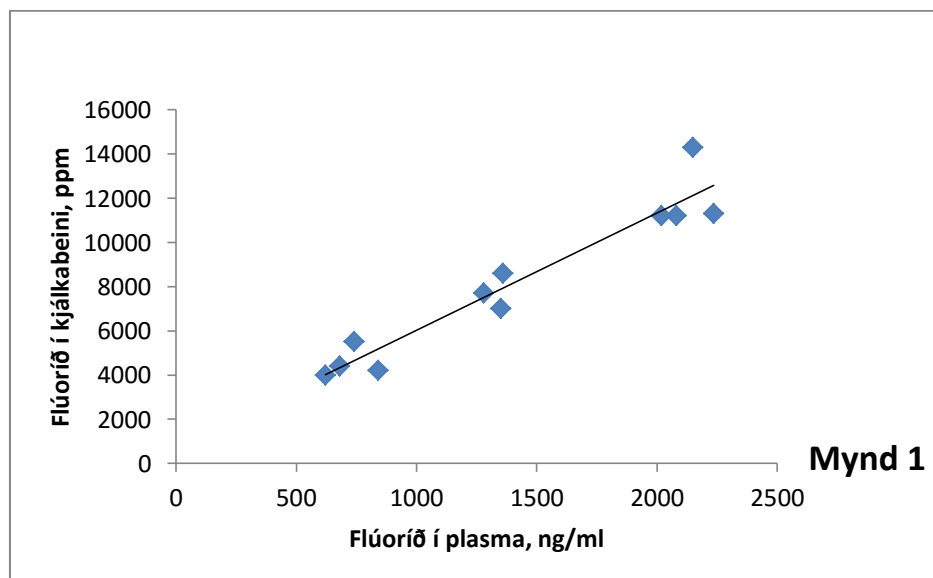
svínum, 0,11 l/kg/klst., en það er heldur minna en fundist hefur í mönnum^{11,15}. Engar rannsóknir virðast hafa verið gerðar á afdrifum flúoríðs í hrossum.

2.1.1 Flúoríð í blóði, beinum og mjúkvefjum

Flúoríð binst mjög fast í beinum og nær þar hærri styrk en í öðrum líffærum. Engu að síður er það, sem bundið er í beinum í hreyfanlegu jafnvægi við það, sem finnst í mjúkvefjum og blóði^{4,14}. Ef tilraunadýri er haldið um nokkra hríð á eins flúorfríu fóðri og drykkjarvatni og kostur er, þá ræðst styrkur þess í blóði að lokum af styrk þess í beinum eingöngu⁴. Sama gildir um mjúkvefi. Í nautgripum og rottum er styrkur flúoríðs í flestum mjúkvefjum nokkru hærri en í blóði^{6,9}. Í búfé, sem býr við eðlilegar aðstæður ræðst styrkur flúoríðs í blóði og mjúkvefjum fyrst og fremst af flúortekju gegnum fóður og vatn. Hann getur orðið sveiflukenndur ef magn flúoríðs í fóðri eða vatni er breytilegt.

Töluverður mismunur getur verið á styrk flúoríðs í beinum. Þannig innihalda frauðkennd bein, eins og t.d. rifbein eða rófuliðir mun meira flúoríð en þéttari bein eins og t.d. leggjarbein¹⁶. Einnig getur verið mismunur á styrk flúoríðs í einu og sama beininu, eftir hvaðan sýnið er tekið úr því. Gæta verður að þessu þegar borin eru saman flúorgildi úr mismunandi rannsóknum. Algengt er að nota kjálkabein við rannsóknir á grasbítum. eru sýni þá tekin úr tannlausa hluta kjálkans, á milli framtanna og jaxla.

Sýnt hefur verið fram á að í mönnum er nokkuð góð fylgni á milli styrks flúoríðs í blóðplasma og mjaðmarbeini, sérstaklega ef þess er gætt að taka blóðsýnin fastandi að morgni dags¹⁷. Fastan dregur úr breytingum á styrk flúoríðs í blóði, sem óhjákvæmilega verða fyrstu klukkustundirnar eftir neyslu matar og drykkja. Í tilraun, sem gerð var með íslenskt sauðfé, kom í ljós að gott línulegt samband var á milli skammta og styrks flúoríðs í plasma annars vegar og hins vegar á milli skammta og styrks flúoríðs í kjálkabeini¹². Blóðsýnin voru tekin að morgni, fyrir fóðurgjöf. Þegar gögnum úr þessari rannsókn er endurraðað til þess að sýna samhengið á milli flúoríðs í plasma og kjálkabeini fæst myndin, sem sýnd er hér að neðan. Þetta sýnir að í mönnum og sauðfé ætti að vera hægt að áætla gróflega styrk flúoríðs í beinum út frá styrk þess í plasma. Líklegt er að eitthvað svipað gildi um hross. Hve gott sambandið er á milli þessara þátta verður þó ekki fullyrt nema að undangenginni rannsókn.



Mynd 1

2.2 Eiturverkanir flúoríðs

Flúor er með algengustu frumefnum náttúrunnar og kemur víða fyrir í jarðskorpunni. Vegna þess hve það er hvarfgjarnt finnst það eingöngu í formi ýmissa flúorsambanda, þ.á.m. flúoríða. Flúoríð eru sölt flúorvetnis (HF). Þegar talað er um flúoreitranir er venjulega átt við eitranir af völdum flúorvetnis eða vatnsleysanlegra salta þess. Þeirri venju verður haldið hér á eftir.

Í textanum hér á eftir verður greint á milli *bráðrar og síðkominnar eitrunar*. Munurinn felst í því að einkenni bráðar eitrunar koma venjulega fram innan tveggja sólahringa frá því að dýr eða menn komast í snertingu við eitrið. Þau geta í grundvallaratriðum verið önnur og komið frá öðrum líffærum en einkenni síðkominnar eitrunar. Einkenni síðkominnar eitrunar koma fram síðar, eins og nafnið bendir til. Stundum geta liðið vikur og mánuðir og í einstaka tilvikum nokkur ár þar til þeirra verður vart. Með síðkominni eitrun er einnig átt við langtímaáhrif eiturefna, sem berast í líkamann í litlum skömmtum í langan tíma.

Heilsuspillandi áhrif flúoríðs á menn og búfé hafa lengi verið þekkt. Hér á landi hefur þeirra orðið vart þegar bithagar hafa mengast af flúor frá eldgosum. Góðar lýsingar eru til á *bráðum* eitrunum í sauðfé eftir Heklugosið 1970¹⁸. Einkennin voru einkum frá öndunarvegi og meltingarvegi og lýstu sér m.a. með hósta, andnað, lystarleysi og blóðlitaðri skitu. Að einhverju leyti stöfuðu þau af mekanískum áhrifum öskunnar. Banvæn áhrif mátti að því er talið var rekja til lungnabjúgs, nýrna- og lifrabilunar og krampa¹⁸.

Þrátt fyrir að fjárdauði af völdum flúormengunar af eldgosum sé vel þekktur er þó miklu algengara að sauðfé fái *síðkomin* einkenni flúoreitrunar. Hluti af síðkomnum eiturverkunum flúors stafar af því að það safnast smám saman í tennur og bein og veldur þar sjúklegum breytingum¹⁶. Tannskemmdir eru algengar og verða fyrst og fremst í tönnum á myndunarskeiði. Einnig getur orðið misslit á jöxlum þannig að þeir mynda gadd, sem gengur inn í tennur og góm andspænis honum. Þykkun verður á beinhimnu og við miklar eitranir sjást útvextir á beinum, svokallaðar fætlur, einkum á fótleggjum og kjálkum, sem geta valdið skepnunni miklum óþægindum. Einkenni af þessu tagi komu fram í sauðfé eftir Heklugosin 1947¹⁹ og 1970¹⁸.

Lengi var talið að önnur síðkomin einkenni flúoreitrunar skiptu tæpast neinu máli, hvorki í mönnum né skepnum. Flestar rannsóknaritgerðir fram að 1990 fjölluðu um áhrif flúors á tennur og bein og afdrif þess í líkama manna og dýra. Eftir það fjölgaði rannsóknum, sem sýndu að það hefur umtalsverð áhrif á önnur líffæri og líffærakerfi. Í rannsóknum á nagdýrum (rottur, mýs, kanínur) og líffærum og líffærahlutum úr þessum dýrum hefur komið í ljós að flúoríð hefur áhrif á ýmsa starfsemi líkamans eins og t.d. stjórn blóðsykurs^{20,21} og starfsemi skjaldkirtils^{22,23}. Þetta hefur að hluta verið staðfest í mönnum^{24,25}. Einnig hafa komið fram sterkar vísbendingar um að það kunnist að draga úr frjósemi^{26,27} og fósturþroska²⁸ og geti haft skaðleg áhrif á starfsemi taugakerfis²⁹⁻³¹.

2.2.1 Áhrif flúoríðs á insúlín og stjórn blóðsykurs

Insúlín er peptíðhormón, sem myndast í sérstökum frumum, svokölluðum beta-frumum í Langerhanseyjum brissins. Í mönnum og dýrum hvetur insúlín frumur vöðva, fituvefjar og lifrar til þess að taka upp glúkósa og dregur þannig úr styrk hans í blóði. Þá veldur það einnig því að lifrin dregur úr framleiðslu á glúkósa, en það stuðlar enn frekar að lækkun hans í blóði. Síðast en ekki síst stjórnar það bindingu glúkósa í formi glýkógens í vöðva- og lifrarfrumum. Skortur á insúlíni eða truflun á getu þess til að halda jafnvægi í sykurbúskap líkamans er nefnd sykursýki. Greint er á milli tveggja tegunda sykursýki, annars vegar af gerð 1 og hins vegar af gerð 2. Sykursýki af gerð 1 stafar af því að brisið hættir að framleiða nógu mikið insúlín til þess að halda blóðsykri (glúkósa) í skefjum, en það stafar

oftast af hrörnun í betafrumum Langerhanseyjanna. Sykursýki af gerð 2 lýsir sér hins vegar í grófum dráttum með erfiðleikum á að halda blóðsykri í skefjum þrátt fyrir að briskirtillinn framleiði insúlín. Hún hefst venjulega með svokölluðu insúlínviðnámi (*e. insulin resistance*). Insúlínviðnám lýsir sér með því að næmi vöðva- lifrar- og fitufruma fyrir örvunum insúlíns minnkar og þær taka því ekki til sín glúkósa í sama mæli og áður. Briskirtillinn bregst við þessu með því að framleiða meira insúlín þar til blóðsykur er aftur innan eðlilegra marka. Þetta getur gengið um nokkurt skeið en að lokum kemur að því að briskirtillinn ræður ekki við að framleiða nógu mikið insúlín til þess að halda blóðsykrinum í skefjum. Þá er insúlínviðnámið orðið að óafturkræfum sjúkdómi, sem er sykursýki af gerð 2.

Árið 1976 birtust niðurstöður rannsókna, sem sýndu að flúoríð dró úr myndun insúlíns í frumum, sem höfðu verið einangraðar úr Langerhanseyjum úr brisi í rottum.³² Þessi rannsókn vakti ekki mikil viðbrögð því næsta ritgerð um áhrif flúoríðs á myndun insúlíns birtist ekki fyrr en 1990.²⁰ Þar var sýnt fram á að þegar rottum voru gefnir hóflegir skammtar af flúoríði (40 $\mu\text{mól}$ = 0,8 mg pr. 100 g líkamsþunga) í einum skammti lækkaði styrkur insúlíns í blóði og blóðsykur hækkaði. Þegar þessum sömu rottum var síðan gefinn glúkósi hækkaði styrkur insúlíns nokkuð en ekki nægilega mikið til þess að ná stjórn á blóðsykrinum. Greinileg fylgni var á milli þessara áhrifa og styrks flúoríðs í blóði og líffærum. Þessi áhrif hurfu þegar flúoríðstyrkur í blóði var aftur kominn í upprunalegt horf. Þetta benti til þess að flúoríð hamlaði á einhvern hátt myndun eða losun insúlíns úr brisi út í blóð og að áhrifin væru afturkræf. Sams konar áhrif komu fram í tveimur mönnum, sem voru sjálfboðaliðar í sams konar tilraun og var henni lýst í sömu tímaritsgrein.²⁰ Sami rannsóknarhópur staðfesti síðar að flúoríð hamlaði myndun insúlíns í einangruðum Langerhanseyjum.³³ Nokkru áður höfðu þeir sýnt fram á að flúoríð olli truflun á stjórn blóðsykurs í rottum, án þess þó að þeir mældu insúlín sérstaklega í því sambandi.³⁴

Tvær tilgátur voru settar fram í kjölfar rannsókna, sem birtist á árinu 2008 og var gerð til þess að leita skýringar á truflun á stjórn blóðsykurs eftir gjöf flúoríðs.²¹ Sú fyrri gerir ráð fyrir að flúoríð dragi úr næmi betafrumnanna fyrir örvun af völdum glúkósa. Framleiðslu insúlíns er við eðlilegar aðstæður stjórnað af styrk glúkósa í blóði (blóðsykurs) sem örvar þær til myndunar insúlíns. Ef næmið minnkar dregur þannig úr framleiðslu insúlíns. Síðari tilgátan gerir ráð fyrir því að næmi betafrumnanna sé óbreytt en það insúlín, sem þær framleiði sé á einhvern hátt lakara en eðlilegt er. Of lítið insúlín eða lítið virkt insúlín veldur sjúkdómseinkennum eins og koma fram við sykursýki af gerð 1.

Í framangreindum rannsóknum var allt flúoríðið gefið í einum skammti og á það bæði við dýratilraunirnar og tilraunir með Langerhanseyjar eða frumur einangraðar úr þeim. Þær gefa því fyrst og fremst vísbendingar um bráð áhrif flúoríðs. Fyrstu rannsóknirnar á áhrifum endurtekinna skammta, sem gætu gefið vísbendingar um langtímaáhrif flúoríðs á insúlín og sykurbúskap birtust á árinu 2011. Lupo og samverkamenn rannsökuðu áhrif flúoríðs á insúlín og glúkósa í rottum með skerta nýrnastarfsemi. Til viðmiðunar höfðu þeir heilbrigðar rottur. Þeir fundu að þegar heilbrigðu rottunum var gefið flúoríð í drykkjarvatni í 60 daga hækkaði styrkur insúlíns í blóðplasma í hlutfalli við styrk flúoríðs í vatninu, en hann var hafður 0, 1, 5 og 15 mg/l.³⁵ Rottarnar virtust þannig mynda viðnám gegn insúlíni (*insulin resistance*, sjá kafla 2.2.1). Áhrifin voru þó ekki tölfræðilega marktæk nema við 15 mg/l. Höfundarnir benda á að rottur séu ekki eins næmar fyrir áhrifum flúoríðs í drykkjarvatni og menn. Þannig hafi 5 mg/l svipuð áhrif í rottum og u.þ.b. 0,8 mg/l hjá mönnum. Þetta er áhugavert í ljósi þess að leyfilegt hámark flúoríðs í neysluvatni hér á landi er 1,5 mg/l³⁶. Síðar hafa tvær aðrar rannsóknir staðfest að gjöf flúoríðs í langan tíma leiðir til insúlínviðnáms í rottum^{37,38}.

Árið 1993, löngu áður en framangreindar rannsóknir á langtímaáhrifum flúoríðs á insúlín og stjórn blóðsykurs í rottum voru gerðar, birtist grein í tímaritinu *Diabetologia*.²⁴ Þar var lýst óeðlilegu ástandi insúlíns og blóðsykurs í Indverjum, sem bjuggu við mjög flúorríkt drykkjarvatn frá náttúrunnar hendi, en styrkur þess var á bilinu 2-8 mg/l (2-8 ppm). Af 25

einstaklingum voru 10 (40%) með insúlínviðnám. Hjá þessu fólki var insúlín í sermi hærra og glúkósa-insúlínhlutfallið lægra en í einstaklingum, sem bjuggu við ómengað drykkjarvatn. Annað, sem vekur athygli er að marktæk jákvæð fylgni var á milli insúlíns og flúoríðs og neikvæð fylgni á milli glúkósa-insúlínhlutfalls og flúoríðs í blóðsýnum, sem tekin voru úr þessu fólki fastandi að morgni. Þegar fólki þessu var útvegað ómengað drykkjarvatn hurfu einkennin á u.þ.b. 6 mánuðum. Grein þessi fékk nánast engin viðbrögð í vísindaheiminum fyrr en komið var talsvert fram yfir aldamót og mönnum var orðið ljóst að flúoríð truflaði insúlínframleiðslu og og stjórn blóðsykurs í tilraunadýrum. Þetta er mjög sterk vísbending um það að flúoríð valdi insúlínviðnámi ekki aðeins í rottum heldur einnig í mönnum.

2.2.2 Áhrif flúoríðs á starfsemi skjaldkirtils

Við það að gefa rottum flúoríð í drykkjarvatni, allt að 4-6 mg/kg/sólalhr. í 2 mánuði lækkaði styrkur skjaldkirtilhormónanna týroxíns og tríjóðtýróníns í blóði, sem bendir til þess að dregið hafi úr virkni skjaldkirtils²². Í tilraunum með mýs kom fram að flúoríð dró úr upp-töku jöðs í skjaldkirtil²³. Rannsóknir á nautgripum hafa gefið misvísandi niðurstöður. Kýr með flúoreitrun höfðu marktækt minna af týroxíni, tríjóðtýróníni og jöði í blóði en kýr af nálægum svæðum, sem höfðu engin einkenni eitrunar³⁹. Þessi rannsókn var gerð á flúor-menguðu svæði í Tyrklandi. Í bandarískri rannsókn virtust ungar kvígur þola vel allt að 50 ppm af flúoríði í fóðri í heilt ár án þess að það hefði áhrif á starfsemi skjaldkirtils, blóðmynd eða vöxt⁴⁰. Faraldsfræðilegar rannsóknir á mönnum hafa einnig verið misvísandi. Ný bresk rannsókn sýnir að á svæðum þar sem flúoríði er bætt í drykkjarvatn er vanstarfsemi skjaldkirtils (hypothyroidism) algengari en þar sem það er ekki gert²⁵. Í indverskri rannsókn á börnum (7-18 ára), sem bjuggu við flúorríkt drykkjarvatn af náttúrunnar hendi og voru með flúorskemmdir á glerungi tanna var styrkur týroxíns, tríjóðtýróníns og TSH (thyroid stimulating hormone) í blóði ekki frábrugðinn því, sem fannst í börnum frá svæðum þar sem flúoríð í drykkjarvatni var undir 1 ppm. Nýlegar rannsóknir hafa sýnt að hæfilega mikið prótín og kalk í fóðri dregur verulega úr áhrifum flúoríðs á starfsemi skjaldkirtils í rottum⁴¹. Í eldri rannsóknum hafði ekki verið gefinn gaumur að þessu og getur það hugsanlega skýrt ósam-ræmi í niðurstöðum rannsókna.

2.3 Flúoreitranir í hrossum

Engin vísindaleg úttekt er til á flúorþoli hrossa eða hvar þau standa að þessu leyti miðað við aðrar búfjártægundir. Í grein, sem birtist um einkenni flúoreitrunar í hrossum árið 1971⁴², segja höfundar að hross séu talin flúorþolnari en annað búfé. Máli sínu til stuðnings vísa þeir í fjórar heimildir⁴³⁻⁴⁶. Við nánari skoðun á þessum heimildum kemur í ljós að engin þeirra greinir frá rannsóknum, sem styðja þessa fullyrðingu.

Fátt hefur verið ritað um flúoreitranir í hrossum í ritrýndum tímaritum. Í umfangsmikilli yfirlitgrein frá árinu 1961 um áhrif flúoríðs á búfé vísar J.L. Cass⁴⁷ í tvær greinar um bráðar eitranir. Sú fyrri birtist árið 1904 og lýsir tilraun með eitt hross, sem fékk 3,4-3,8 g af flúoríði í fóðri ásamt kalsíumfosfati, tvo daga í röð (Dammann, C., Manegold, O. *Deutsche Tierartzl. Wochenschr.* **12**, 129, 141, (1904)). Ekki kom fram hve hrossið var þungt. Á 3. degi hætti það að fóðrast og líkamshiti hækkaði um eina gráðu. Öndun var eðlileg en hjartsláttur jókst og veiktist. Einkenni frá meltingarvegi voru iðrakvalir og skita. Þvagið dökknadi, varð basískt og vottur fannst í því af prótínum. Vísbendingar voru um storkutruflanir í blóði. Síðara tilvikið birtist árið 1912 (Anonymous. *Veröffentl. beamt. Tierartze Preussen.* **10**, 37 (1912)) og lýsir hrossi, sem féll niður í frárennsli frá áburðarverksmiðju og andaði þar að sér gufum af hexaflúorkísilsýru (H₂SiF₆) í u.þ.b. 10 mínútur áður en því var bjargað. Skömmu eftir þetta

varð það órólegt, svitnaði mikið og átti erfitt með öndun. Einni klst. síðar lamaðist það að aftanverðu og drapst eftir um það bil 4 klst. Hexaflúorkísilsýra umbreytist í líkamanum að hluta í flúoríð og getur þannig valdið flúoreitrunum. Hluti einkennanna gætu þó stafað af efninu óbreyttu eða öðrum umbrotsefnum þess.

Aðeins örfáar greinar hafa lýst veikindum í hrossum vegna langtímaáhrifa flúors. Krook & Justus⁴⁸ lýstu eitrun í hrossum (Quarter horses) í Coloradofylki í Bandaríkjunum, sem talin var stafa af flúoríði í drykkjarvatni. Vatnsveita héraðsins hóf að blanda flúoríði í neysluvatn árið 1985 og var styrkur þess hafður á bilinu 0,35-1,3 ppm. Þetta var eina vatnið á bænum, sem hrossin höfðu aðgang að og ekki var vitað um neina aðra uppsprettu flúoríðs á bænum. Fljótlega eftir að byrjað var að bæta flúoríði í vatnið fóru hrossin að fá iðraverki með nokkuð reglulegu millibili. Nokkur hross voru flutt burtu af bænum, þangað sem þau fengu ómengað vatn og hurfu þá einkennin. Að fimm árum liðnum fór að bera á breytingum á hófum og útvexti á leggjarbeinum framfóta og að einhverju leyti á rifjum og hryggjarbeinum hrossa, sem voru áfram á bænum. Hrossin heltust og urðu stirð í hreyfingum. Um sama leyti fór að að draga úr frjósemi hjá hryssum. Sex hross voru á bænum árið 2005 og voru a.m.k. þrjú þeirra með greinilegar glerungsskemmdir á framtönnum. Röntgenmyndir af framfótarleggjum þriggja hrossa, sem felld höfðu verið nokkru fyrr, sýndu óeðlilegar breytingar í beinabyggingu. Styrkur flúoríðs í framfótarleggjum þeirra var 587, 757 og 936 ppm.

Sömu höfundar lýstu í annari grein ofnæmisviðbrögðum í tveimur hrossum á sama bæ, sem þeir töldu stafa af flúoríði⁴⁹. Hér var um að ræða uppbót í húð, sem svipaði til ofsakláðaútbrot (urticaria) í mönnum. Þegar farið var með hrossin að heiman og þau fengu annað vatn hurfu útbrotin á liðlega hálfum sólahring og hurfu með öllu árið, sem hætt var að bæta flúoríði í neysluvatn héraðsins. Ofnæmisviðbrögðum, sem talin eru stafa af flúoríði hefur verið lýst í mönnum^{50,51}. Það hefur þó ekki verið endanlega staðfest með rannsóknum að flúoríð geti valdið ofnæmi í mönnum.

Nýlega var lýst samskonar eitrunareinkennum og þeim, sem lýst var hér að framan á bóndabæ í Texasfylki í Bandaríkjunum⁵². Neysluvatn á bænum var flúorbætt, allt að 1,35 ppm. Hrossin þjáðust reglulega af iðraverkjum. Afmyndun á hófum var algeng og mörg þeirra voru með vanvirkan skjaldkirtil. Að minnsta kosti eitt þeirra var með uppbót í húð eins og hrossin í Colorado⁴⁹. Eigandi hrossanna lét bora eftir vatni á jörðinni árið 2008 og uppskar flúorsnautt vatn, sem hann gaf hrossunum. Fljótlega eftir það dró mjög úr framangreindum einkennum.

Á nokkrum stöðum í heiminum eru svæði þar sem vatn er mjög flúorríkt og sumstaðar svo mengað að það veldur eitrunum í mönnum og dýrum. Á Indlandi, í Himalajafjöllum og um Kína sunnan- og vestanvert eru slík svæði. Eitrunum í mönnum á þessum svæðum hefur verið lýst nokkuð ítarlega. Minna hefur hins vegar verið um lýsingar á eitrunum í húsdýrum. Choubisa⁵³ skoðaði 14 hross og 9 asna í Dungarpur á Indlandi þar sem styrkur flúoríðs í vatni var á bilinu 1,4-3,3 ppm, en það er við efri mörk þess og allt að tvöfalt hærra en það, sem leyft er í neysluvatni hér á landi³⁶. Allir asnarnir og 11 hross voru með glerungsskemmdir á tönnum. Hjá hrossum með glerungsskemmdir á tönnum fundust við þreifingu beinaútvextir á kjálkum, rifjum og leggjarbeinum fram- og afturfóta. Hófar voru oft afmyndaðir og bóg- og lærvöðvar rýrir. Einnig bar á ófrjósemi í hryssum og minnkaðri kynhvöt hjá stóðhestum. Önnur einkenni voru einkum iðrakvalir og niðurgangur.

Sami höfundur birti ásamt öðrum samanburðarrannsókn á flúoreitrunum í nautgripum, bufflum (*B. bubalis*), sauðfé, geitum, hrossum og ösnum í 10 sveitapörpum í Rajasthan héraði á Indlandi⁵⁴. Hross voru skoðuð í 7 þessara þorpa. Hrossin voru alls 11 en heildarfjöldi gripa í rannsókninni 760. Flúoríð í drykkjarvatni var mismikið eftir þorpum, á bilinu 1,5-4,4 ppm. Að öllu jöfnu kom það úr handgröfnum uppsprettum eða brunnum. Í rannsókninni var skoðuð annars vegar tíðni glerungsskemmda á tönnum og hins vegar útvaxta á beinum. Þegar allar dýrategundir voru teknar saman var sterk fylgni á milli þessara einkenna og styrks flúoríðs í

vatni. Glerungsskemmdir á tönnum voru að meðaltali algengastar í hrossum (82%). Næstir í röðinni komu asnar (71%), bufflar (70%), nautgripir (50%), geitur (33%) og sauðfé (28%). Beinaútvextir voru einnig algengastir í hrossum (82%), því næst í ösnum (71%), bufflum (64%), nautgripum (43%), geitum (29%) og sauðfé (26%). Athyglisvert er að í þorpinu þar sem styrkur flúoríðs í drykkjarvatni var lægstur (1,5 ppm) var 32% gripa með glerungsskemmdir og 19% með útvexti á beinum. Í þessum hópi var aðeins eitt hross og var það með einkenni bæði frá tönnum og beinum.

Framangreind rannsókn er eina rannsóknin, sem okkur er kunnugt um að hafi gert tilraun til þess að bera saman flúorþol hrossa miðað við aðrar búfjártegundir. Höfundar hennar telja hins vegar að há tíðni eitrunareinkenna í hrossum og bufflum stafi af því að þessi dýr séu höfð meira heimavið en aðrar tegundir og drekki því oftast flúorríkt vatn úr brunnnum og uppsprettum þorpanna. Geitur, sauðfé og nautgripir gangi hins vegar meira úti og drekki því oftast yfirborðsvatn úr síkjum og skurðum og það innihaldi minni flúor en heimavatnið. Þessi fullyrðing var þó ekki studd neinum rannsóknum á styrk flúoríðs í yfirborðsvatni. Ekki var heldur gerð nein tilraun til þess að meta hve mikið af vatnsneyslu gripanna fór fram heima við bæ og í haga. Þetta rýrir mjög gildi þessarar rannsóknar. Einnig má benda á að hrossin voru mjög fá en það stafar af því að hross voru sjaldgæf á svæðinu þar sem rannsóknin fór fram⁵⁴.

Eins og sést hér að framan eru heimildir um langtímaáhrif flúors á hross fremur rýrar. Þegar allt er dregið saman eru þetta 5 tímaritsgreinar og sennilega eru það innan við þrjátíu hross, sem mynda efnivið þeirra. Eitrunareinkennin voru afar svipuð í öllum tilvikum og voru alltaf talin stafa af mengun vatns en ekki fódurs. Styrkur flúoríðs í vatninu var ekki tiltakanlega hár. Í Bandaríkjunum var hann á bilinu 0,35-1,35 ppm en þar var um að ræða neysluvatn frá héraðsveitum. Ekki var þess getið í greinunum hvort vart hefði orðið við glerungsskemmdir eða önnur einkenni vægrar flúoreitrunar í fólki, sem notaði þetta sama vatn. Á Indlandi var styrkur þess á bilinu 1,4-4,4 ppm en þar var um að ræða drykkjarvatn, sem notað var af íbúum héraðsins. Athyglisvert er, að einkenni um flúoreitrun komu fram í hrossum, bæði í Bandaríkjunum og á Indlandi, jafnvel þótt styrkur flúoríðs í drykkjarvatni væri ekki umfram 1,5 ppm^{48,52,54}, en það er leyfilegt hámark flúoríðs í neysluvatni hér á landi og víða annars staðar³⁶. Hugsanlega eru hross því viðkvæmari fyrir áhrifum flúors en menn.

Eina samanburðarrannsóknin, sem fannst um flúorþol hrossa,⁵⁴ gaf ekki til kynna að þau væru flúorþolnari en aðrar búfjártegundir eins og áður hefur verið haldið fram⁴². Þvert á móti voru einkenni um flúoreitrun algengari í hrossum en öðru búfé, sem rannsóknin náði til. Verulegir annmarkar voru hins vegar á rannsókninni þannig að ekki fékkst endanlega úr því skorið hver staða þeirra væri í þessum samanburði. Lýsingar á bandrískum hrossum í bentu til þess að þau þyldu ekki flúorbætt drykkjarvatn^{48,49,52}. Virðast þau þannig vera viðkvæmari fyrir áhrifum flúoríðs en menn. Það rýrir nokkuð gildi þeirra ekki voru gerðar aðrar lífefnafræðilegar rannsóknir á blóðsýnum en mælingar á skjaldkirtilshormóni.

2.4 Efnaskiptaheilkenni í hrossum (EMS)

EMS stendur fyrir *equine metabolic syndrome*. Því er best lýst sem samsafni sjúkdómseinkenna í hrossum, sem koma í kjölfar truflana á ýmsum efnaskiptum, einkum þó efnaskiptum insúlíns og glúkósa. Hross með EMS eru með óeðlilega mikið insúlín í blóði og insúlínviðnámi. Örugg greining á heilkenninu fæst því aðeins með mælingu á insúlíni og staðfestingu á insúlínviðnámi⁵⁵. Þessu fylgir gjarnan offita eða óeðlileg dreifing fitu og tilhneiging til hófkvikubólgu⁵⁶.

Heilkennið var fyrst skilgreint árið 2002⁵⁷. Í upphafi var það talið sambærilegt við það, sem kallað er HMS (*human metabolic syndrome*), öðru nafni (*insuline resistance syndrome*) í mönnum en það einkennist af kviðfitu, háþrýstingi, auknum styrk þríglýseríða og

HDL-kólesteróls í blóði og óeðlilega háum blóðsykri eftir næturlanga föstu ⁵⁸. Þetta ástand er talið tengjast offitu og hreyfingarleysi og eykur hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og sykursýki. Þegar grannt er skoðað finnast ákveðin líkindi. Í báðum tegundum er aukinn styrkur þríglýseríða í blóði og bólgubreytingar, sem sjást í fituvef og áhrif þeirra á efnaskipti líkamans eru eins ⁵⁵. Annað er vart marktækt og hjarta- og æðasjúkdómar, sambærilegir þeim, sem koma fyrir í mönnum, sjást ekki í hrossum ⁵⁵.

Í nýlegri yfirlitsgrein um rannsóknir á EMS skilgreina höfundar heilkennið sem sam-safn einkenna um insúlínviðnám, offitu og/eða óeðlilega fitudreifingu. Það tengist síðan aukinni hættu á hófkvikubólgu. Lítið sem ekkert sé vitað um orsakir þess og meinalífeðlisfræðilegan bakgrunn, en erfðir og umhverfisþættir gætu gegnt þar umtalsverðu hlutverki ⁵⁹.

2.4.1 Lífefnafræðilegar mælingar í blóði og EMS

Eins og áður sagði verður heilkennið ekki greint með fullri vissu nema með mælingu á insúlíni og staðfestingu á insúlínviðnámi. Besta aðferðin til þess að staðfesta insúlínviðnám í hrossum er að gefa þeim sterka glúkósalausn í æð og mæla síðan insúlín og glúkósa í í blóðsýnum teknum með ákveðnu millibili í 5-6 klst. Þessu hefur verið lýst áður í smáatriðum og er oft kallað sykurlöpspróf (e. *glucose tolerance test*) ⁶⁰. Aðferðin er tímafrelk og þess vegna nokkuð dýr og er því síður notuð í stórum rannsóknum. Í staðin má nota reikniáðferðir þar, sem gengið er út frá grunnildum insúlíns og glúkósa. Með grunnildum er átt við styrk þessara efna í blóði að morgni dags eftir næturlangt sveltí. Einfaldasta aðferðin er að reikna glúkósa-insúlínhlutfall (glúkósi/insúlín). Hlutfallið er þeim mun lægra sem insúlínviðnámið er meira. Aðrar aðferðir eru flóknari reikningslega séð en ganga samt sem áður út frá sömu grunnildum. Algengt er að nota svokallað RISQI-gildi, en það hefur oft verið notað við staðfestingu á EMS ^{61,62}.

Í ritryndum tímaritum fundust átta rannsóknargreinar um lífefnafræðilegar rannsóknir á blóðsýnum úr hrossum, sem talin voru með EMS og/eða hófkvikubólgu ⁶²⁻⁶⁹. Tvær þessara heimilda unnu með sama EMS hópinn ^{66,67} og er aðeins sú fyrri tekin hér til skoðunar. Tvær heimildir uppfylltu ekki skilyrði um staðfestingu á insúlínviðnámi og falla því brott ^{66,68}. Eftir standa þá 5 greinar þar sem insúlínviðnám var staðfest. Í öllum tilvikum var mældur styrkur insúlíns og glúkósa og auk þess nokkur önnur efni, sem talin voru geta varpað skýrara ljósi á eðli efnaskiptaröskunarinnar eða auðveldað greiningu á henni ^{62-65,69}. Þau eru sýnd hér í töflunni að neðan. Í töflunni er styrkur efnanna skilgreindur sem eðlilegur ef hann var ekki tölfræðilega frábrugðinn því, sem fannst í viðmiðunarrhópi. Á sama hátt er hann skilgreindur sem hærri eða lægri en í viðmiðunarrhópi eftir því sem við á hverju sinni. Við samanburð á glúkósa og insúlíni voru notuð grunnildi í öllum rannsóknum, sbr. hér að ofan.

Tafla 1

	Treiber KH et al. 2006, heimild nr. 62	Frank N et al. 2006, heimild nr. 63	Bailey SR 2008, heimild nr. 64	Carter RA et al. 2009, heimild nr. 65	Hart KA et al. 2016, heimild nr. 69
Fjöldi m. EMS	50 ¹⁾	7	40	42	20
Glúkósi	eðlilegur	hærri	eðlilegur	eðlilegur	ekki sýnt
Insúlín	hærra	hærra	hærra	hærra	hærra
Þríglýseríð	hærri	eðlileg	hærri	hærri	ekki mælt
Kortísól	eðlilegt	ekki sýnt	ekki mælt	ekki mælt	eðlilegt
Annað mælt	NEFA ²⁾	NEFA, leptín ³⁾	ACTH, þvagsýra	leptín, TNF-α ⁴⁾	frítt kortísól
¹⁾ Rannsóknin var gerð bæði í mars og maí. Í mars uppfylltu hrossin ekki skilmerki EMS. Hér er því átt við niðurstöður úr maíhluta rannsóknarinnar. ²⁾ NEFA (non-esterified fatty acids): ótengdar fitusýrur. ³⁾ auk þess mælt ACTH (adrenocorticotropic hormone), kólesteról og fituprótein (HDL, VLDL, LDL, VLDL). ⁴⁾ auk þess mæld þvagsýra.					

Í töflunni sést að insúlín var í öllum tilvikum hærra en í viðmiðunarhópi. Glúkósi var ekki frábrugðinn því, sem fannst í viðmiðunarhópi í þremur rannsóknum^{62,64,65}, í einni var hann hærri⁶³ og í þeirri síðustu var tölfræðilegur samanburður á glúkósagildum milli hópa ekki sýndur⁶⁹. Af þessu má draga þá ályktun að glúkósi í blóði sé að öllum jafnaði innan eðlilegra marka við EMS. Insúlínviðnám var staðfest í þremur tilvikum með útreikningi á RISQI-gildum^{62,64,65}. Í öðrum tilvikum var notað áður nefnt sykurbolspróf eða afbrigði af því.

Í þremur rannsóknum af fjórum voru þríglýseríð hærri í EMS-hrossum en í viðmiðunarhópi. Að þessu leyti líkist heilkennið HMS (*human metabolic syndrome*). Í rannsókninni þar sem þríglýseríð voru innan eðlilegra marka voru hrossin mjög fá (aðeins 7 talsins) og kann það að hafa haft áhrif á útreikninga á tölfræðilegri marktækni.

Kortisól (streituhormón) var innan eðlilegra marka í rannsóknunum tveimur þar, sem það var mælt og niðurstöður sýndar^{62,69}. Það er athyglisvert í ljósi þess að fyrri rannsókninni voru 13 af 50 hrossum með áberandi klínísk einkenni um hófkvikubólgu. Hófkvikubólgu fylgir að jafnaði mikill sársauki en hann ætti að öllu jöfnu að valda hækkun á kortisóli í blóði⁷⁰.

Af öðrum efnum, sem líklegt er að komi að gagni við greiningu á EMS má nefna leptín. Leptín er hormón, sem myndast í fituvef þegar orkupörf líkamans hefur verið fullnægt. Talið er að hlutverk þess sé að draga úr hungurtilfinningu. Styrkur leptíns var mældur í tveimur framangreindra rannsókna. Niðurstöður sýndu að það var hærra í hrossum með EMS og hafði forspárgildi um insúlínviðnám⁶³ og hófkvikubólgu⁶⁵. Önnur efni í töflunni höfðu ekki forspárgildi um EMS og hófkvikubólgu, sem hægt var að staðfesta með samhljóða niðurstöðum a.m.k. tveggja rannsókna. Séu allar niðurstöður dregnar saman má segja að hækkað insúlín, leptín og þríglýseríð í blóði sé ásamt insúlínviðnámi lífefnafræðileg vísending um EMS.

2.4.2 Holdafar hrossa og EMS

Þrátt fyrir að feit hross séu talin í aukinni hættu á að fá insúlínviðnám og EMS, þá er ekki vitað hvernig það tengist⁷¹⁻⁷³. Ekki er ljóst hvort svipað samhengi sé á milli offitu og insúlínviðnáms í hrossum og í mönnum og því er talið óvarlegt að bera þetta tvennt saman⁷². Offita eða óeðlileg fitudreifing fylgir ekki alltaf EMS. Bailey og samverkamenn (2008, sjá töflu 1) rannsökuðu 60 hross með EMS en þau voru ekki frábrugðin hrossum í viðmiðunarhópi að þessu leyti⁶⁴.

Sá möguleiki er talinn vera fyrir hendi að það sé ekki offita, sem valdi insúlínviðnámi heldur sé alveg eins líklegt að aukið magn insúlíns í blóði valdi offitu og óeðlilegri fitudreifingu⁷⁴. Þessi tilgáta er studd rannsóknum á erfðabreyttum músum⁷⁵. Sé þetta rétt er sá möguleiki fyrir hendi að efni eins og flúoríð, sem talin eru geta valdið hækkun á insúlíni í blóði og insúlínviðnámi eins og áður hefur komið fram, geti þegar aðstæður leyfa einnig valdið offitu og óeðlilegri fitudreifingu.

2.4.3 Hófkvikubólga og EMS

Snemma vöknudú grunsemdir um að hófkvikubólga tengdist insúlíni⁷⁶. Þegar heilkennið EMS var skilgreint, var gengið út frá því að hófkvikubólga tengdist því með einum eða öðrum hætti⁵⁷. Síðari rannsóknir leiddu einnig í ljós að tiltölulega hátt hlutfall hrossa með EMS var einnig með hófkvikubólgu eða hafði haft hana áður^{62,64}. Bárust böndin þannig eindregið að því að sjúkdómurinn tengdist insúlíni og stjórn blóðsykurs.

Til þess að rannsaka áhrif insúlíns á hófkvikubólgu gaf ástralskur rannsóknarhópur 5 heilbrigðum smáhestum insúlín í æð, samfelld í 72 klst.. Samtímis var þeim gefinn glúkósi í æð þannig að styrkur hans í blóði væri nálægt 5 mmól/l. Með þessu móti náðist að halda styrk

insúlíns í blóði nálægt 1 mU/l án þess að það ylli blóðsykursþurrð í hrossunum. Til samanburðar voru 5 aðrir smáhestar, sem fengu saltvatn í æð í stað glúkósa og insúlíns. Hrossin, sem fengu insúlín voru öll komin með merki um bólgu í hófkviku að lokinni tilraun og var það síðar staðfest með vefjaskoðun eftir að hrossin höfðu verið felld. Ekki kom fram í greininni hvort bólga hafi verið í öllum hófum jafnt ⁷⁷.

Svipuð rannsókn var síðar gerð á 4 heilbrigðum veðhlaupahestum (standardbred race-horses). Var hrossunum gefinn glúkósi í æð, 0,68 ml/kg/klst. í 48 klst. Við það hækkaði insúlín í blóði og náði undir lokin að vera að meðaltali um 0,2 mU/l. Við lok tilraunarinnar sýndu hrossin engin ytri merki hófkvikubólgu. Við vefjaskoðun kom hins vegar í ljós að þau voru öll með bólgu í a.m.k. einum hóf og eitt þeirra var með bólgu í öllum fjórum. Framfætur virtust viðkvæmari. Bólga var þannig í sjö framfótarhófum en aðeins í tveimur á afturfótum. Höfundar rannsóknarinnar töldu sig geta útilokað að glúkósi einn og út af fyrir sig hafi átt þátt í bólgunni ⁷⁸.

Í rannsókn á 10 hrossum með EMS, sem öll voru með hófkvikubólgu (6 hross) eða höfðu haft hana áður (4 hross) kom í ljós að fylgni var á milli styrks insúlíns í blóði að morgni (basal insulin) og einkenna um hófkvikubólgu og helti, mældri á Obel-kvarða ⁶⁶.

Niðurstöður framangreindra rannsókna benda eindregið til þess að of hátt insúlín í blóði, sem er eitt af lífefnafræðilegum einkennum EMS, leiði fyrir eða síðar til hófkvikubólgu.

2.4.4 Algengi EMS

Okkur vitanlega hefur engin rannsókn farið fram á tíðni EMS eða hækkaðs insúlíns í íslenskum hrossum. Nýleg rannsókn í Queensland í Ástralíu á 188 smáhrossum (ponies) af ýmsum uppruna leiddi í ljós að um 52 (28 %) þeirra voru með insúlín í blóði yfir viðmiðunarmörkum ⁶⁸. Öll voru þau talin heilbrigð að undanteknum tveimur (0,01%), sem voru með kvikubólgu. Tuttugu og þrjú (12%) höfðu að sögn eigenda fengið kvikubólgu einhvern tíma á ævinni. Í Bandarískri rannsókn af svipuðum toga voru 67 hross af 300 (22%) með insúlín yfir viðmiðunarmörkum ⁷⁹. Þessi hross voru öll talin heilbrigð.

Í framangreindum rannsóknum voru ekki notuð alveg sömu viðmiðunarmörk fyrir insúlín. Í Áströlsku rannsókninni voru þau 20 mU/l en 15 mU/l í þeirri Bandarísku. Athyglisvert er hve lág þau voru í báðum tilvikum. Bandarískur rannsóknarhópur um innkirtlasjúkdóma hrossa setti efri mörk insúlíns í heilbrigðum hrossum við 40 mU/l ⁶⁷. Miðað við dreifingu á insúlíngildum áströlsku rannsóknarinnar hefðu ekki nema um 20 hross (11%) náð þeim mörkum, þ.e. svipaður fjöldi og hafði að sögn eigenda fengið kvikubólgu einhvern tíma á ævinni. Í finnskri rannsókn á hrossum með hófkvikubólgu voru mörkin sett við 30 mU/l ⁸⁰. Efri mörk eðlilegs insúlíns í hrossum virðast þannig vera á reiki.

Eins og fram hefur komið verður heilkennið EMS ekki endanlega staðfest nema með greiningu ytri einkenna og mælingu á hækkuðu insúlíni og insúlínviðnámi. Í hvorugri rannsókninni hér að framan var mældur blóðsykur eða gerð tilraun til þess að staðfesta insúlínviðnám. Í Bandarísku rannsókninni voru öll hrossin talin heilbrigð, væntanlega að undangenginni klínískri skoðun. Ekkert þeirra hefur því verið með EMS, þrátt fyrir að hátt hlutfall þeirra væri með hækkað insúlín í blóði. Í áströlsku rannsókninni voru tvö hross með kvikubólgu. Ef gengið er út frá því að hún hafi stafað af efnaskiptaröskun (endocrinopathic laminitis) er mjög líklegt að það hafi uppfyllt öll skilyrði heilkennisins EMS. Tíðni þess í hópnum hefur þá verið 0,01%.

Náin tengsl eru á milli hófkvikubólgu, hækkaðs insúlíns í blóði og insúlínviðnáms. Í finnskri rannsókn á hrossum, sem komið var með á dýraspítala Helsinkiháskóla vegna hófkvikubólgu, reyndist hún í 89% tilvika vera af völdum efnaskiptaröskunar, í langflestum tilvikum vegna EMS ⁸⁰. Tíðni hófkvikubólgu af völdum efnaskiptaröskunar í tilviljunarúrtaki úr stórri hjörð eða úr hrossum af stóru landsvæði gæti þess vegna gefið nokkrar vísbendingar

um lágmarkstíðni klínískra einkenna af völdum þessarar efnaskiptaröskunar. Í bandarískri rannsókn frá árinu 1975, sem náði til 3582 hrossa á sex og hálfis árs tímabili var tíðni kvikubólgu af öllum orsökum 1,5% ⁸¹. Í breskri rannsókn, sem stóð yfir á árunum 2009-2011 og náði til um 48 þúsund hrossa, var tíðni kvikubólgu af öllum orsökum 0,49% ⁸². Af þessum síðastnefndu rannsóknum og áströlsku og bandarísku rannsóknunum, sem nefndar voru hér að ofan, má draga þá ályktun að í erlendum hrossakynjum séu veikindi, sem birtast í heilkenninu EMS, afar fátíð.

3. AÐFERÐIR

3.1 Efnamælingar

Lífefnafræðilegar mælingar fóru fram á Rannsóknastofu í klínískri lífefnafræði og blóðmeinafræði á Landspítala, Fossvogi. Aðferðir, sem notaðar voru við mælingarnar voru ætlaðar til rannsókna á blóðsýnum úr mönnum. Þær voru ekki kvarðaðar sérstaklega til notkunar á blóðsýnum úr hrossum. Niðurstöðutölur kunna því að vera frábrugðnar því, sem sést í erlendum heimildum um lífefnafræðilegar mælingar í hrossum. Þetta á ekki síst við um insúlín. Þar eru öll gildi lægri en þau ættu að vera.

Flúoríð í plasma og öðrum líffærasýnum var mælt á rannsóknastofu Nýsköpunarmiðstöðvar Íslands (NMÍ) í Keldnaholti.

Töflur með niðurstöðutölum allra mælinga í þessum rannsóknum er að finna í viðauka með skýrslunni.

3.2 Tölfræði

Við tölfræðiútreikninga var notað tölfræðiforritið MedCalc Statistical Software útgáfa 16.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). Helstu reikniaðferðir voru ferkagreining (*e. analysis of variance*), parað t-próf (*e. paired t-test*), línuleg aðhvarfsgreining (*e. linear regression*) og fylgnipróf (*e. correlation test*).

4. NIÐURSTÖÐUR RANNSÓKNA

4.2 Skoðun á veikum hrossum

Við undirritaðir höfum skoðað veik hross á bænum og fylgst með einkennum sjúkdómsins og gangi hans og aðstæðum.

Dýralæknir hrossasjúkdóma hafði skoðað hrossin í ágúst 2011 og metið mörg þeirra of feit. Það varð til þess, að farið var að takmarka fóður, einkum við þau sem sýndu einkenni um sjúkdóminn á mismunandi stigum. Eftir að við fórum að fylgjast með hrossunum um mitt ár 2013 var ekki annað að sjá en að holdafar hópsins væri hóflegt. Hross veiktust hvað sem leið holdafari eða brúkun. Ekki virtist hægt að sjá fyrir hvaða hross væru í mestri hættu. Nokkur hross voru vel feit en hafa ekki veikt. Meðal þeirra eru lánshestar, sem fengnir hafa verið til að nota við námskeiðahald. Þó hefur komið fyrir að hross, sem fengin voru að, hafi veikt eftir að hafa átt heima á bænum í nokkur ár. Helstu einkennum, sem sjást á hrossum, sem veikjast eru þessi: Áberandi stirðleiki. Eymсли virðast vera í liðamótum og kvalir vegna kvikubólgu í sumum hrossanna á öllum fótum, en ekki aðallega í framfótum eins og oftast er í hófsperru. Í sumum veiku hrossanna verður ekki vart við kvikubólgu. Hin sérkennandi einkenni hófsperru hafa ekki sést á neinu af hrossunum sem veikt hafa.

Frá því mars 2014 þar til í apríl 2016 hafa að jafnaði verið um 20 hross á bænum. Eru þá meðtalin aðkomuhross, sem voru þar um skamman tíma. Á þessu tímabili skoðuðum við 10 veik hross og tókum blóðsýni úr þeim öllum til lífefnafræðilegra mælinga og frekari greiningar á sjúkdómnum. Þau, sem skoðuð voru að sumarlagi voru með fyrirferðaraukningu í makka. Við áþreifingu virtist það fremur stafa af bjúg en fitusöfnun.

Hrossin eru að hluta til frjáls á beit úti vetur og sumar. Þau eru notuð við námskeiðshald í reiðmennsku fyrir börn og unglunga og til útreiða. Takmarkaður hefur verið aðgangur hrossanna að heyi og beit eins og áður segir til þess að þau fitni ekki um of og til þess að draga úr áhrifum hugsanlegrar flúormengunar frá álverinu. Tilbúinn áburður hefur ekki verið notaður á tún eða útjörð um árabil og beitin því kraftminni en ella væri. Ekki hefur verið gefið kjarnfóður af neinu tagi. Hross, sem hafa verið með einkennum sjúkdómsins um tíma eru grannholda, en ekkert þeirra er magurt. Ekki er um að ræða meiri skyldleika milli hrossanna, sem veikjast en gengur og gerist. Þrátt fyrir aðhald í fóðri og talsverða hreyfingu í útivist og í reiðskólanum, halda hross áfram að veikjast á bænum.

4.2.1 Ályktun

Hátt hlutfall hrossa á bænum hefur átt við veikindi að stríða. Einkenni virðast benda til einhvers konar efnaskiptaröskunar. Skýrsluhöfundar fundu engar vísbendingar um að veikindi þeirra mætti rekja til offóðrunar, lítillar hreyfingar, brúknarleysis eða vankunnáttu í meðferð þeirra. Engin merki fundust um sýkingu.

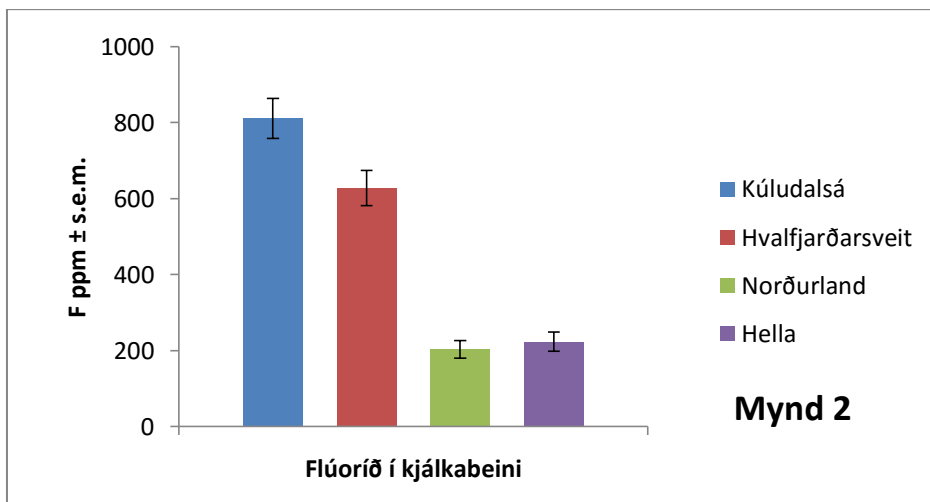
4.3 Mælingar á flúoríði í beinum, mjúkvefjum og blóðplasma

Talið er að flúoríð í beinum gefi bestu vísbendingu, sem völ er á um mengun, sem búfé hefur orðið fyrir af völdum flúoríðs¹⁶. Hér á eftir verður greint frá niðurstöðum mælinga á flúoríði í beinum hrossa, sem höfundar skýrslunnar höfðu aðgang að eða létu sjálfir gera á rannsóknastofu NMÍ.

4.3.1 Flúoríð í kjálkabeini

Flúoríð var mælt í kjálkabeini 12 hrossa frá Kúludalsá. Áður en rannsóknarverkefnið hófst hafði Ragnheiður Þorgrímsdóttir, eigandi hrossanna, látið mæla flúoríð í 7 kjálkum á rannsóknastofu NMÍ. Niðurstöðutölur þeirra mælinga eru notaðar í samanburðinum hér á eftir. Til viðbótar voru teknir kjálkar úr einu hrossi við krufningu á vegum skýrsluhöfunda í júlí 2015 og á 4 hrossum, sem slátrað var í apríl 2016. Til samanburðar voru hafðar niðurstöður mælinga úr kjálkum úr 4 hrossum frá Lambhaga og 3 frá Gerði í Hvalfjarðarsveit. Lambhagi stendur u.þ.b. 3 km í beina loftlínu norðvestan við álverið á Grundartanga. Bærinn Gerði stendur tæpa 5 km vestan við Kúludalsá og um 11 km frá álverinu. Að auki voru til samanburðar mæld sýni úr 2 hrossum úr Skagafirði og 4 úr Vestur-Húnavatnssýslu. Að lokum heimilaði fulltrúi Norðurlands okkur að nota til samanburðar niðurstöður mælinga á kjálkasýnum, sem tekin höfðu verið á þeirra vegum úr 11 hrossum í sláturhúsinu á Hellu.

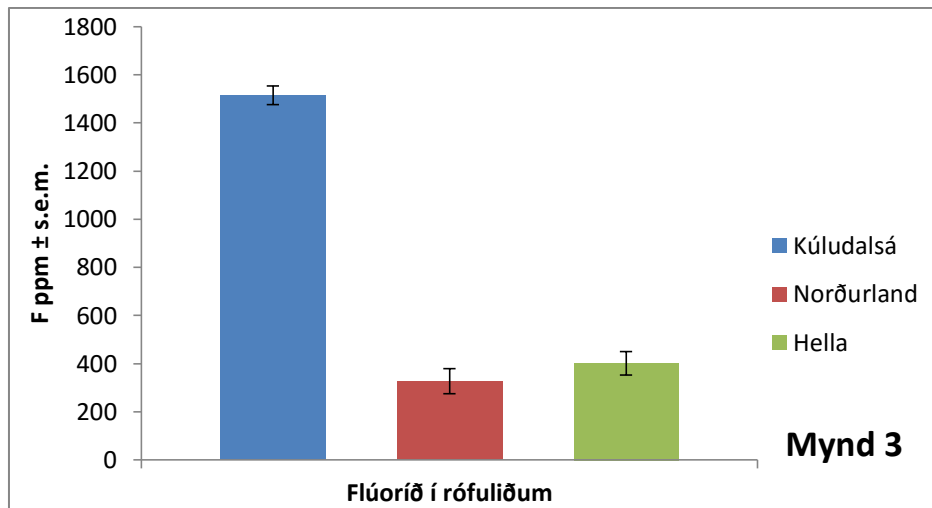
Niðurstöðurnar eru sýndar á mynd 2 hér fyrir neðan. Þær voru metnar með fervikagreiningu (*analysis of variance*). Marktækur munur ($P < 0,001$) reyndist vera á milli allra flokka innbyrðis nema Norðurlands og Hellu. Athyglisvert er að sýnin frá Kúludalsá innihéldu marktækt meira flúoríð en sýni frá bæjunum Gerði og Lambhaga. Ekkert sýnanna frá Lambhaga, sem er miklu nær álverinu en Kúludalsá náði meðaltali sýnanna þaðan.



4.3.2 Flúoríð í rófuliðum

Flúoríð var mælt í rófuliðum 15 hrossa frá Kúludalsá. Niðurstöðutölur úr 8 þessara mælinga voru fengnar hjá Ragnheiði Þorgrímsdóttur en hún hafði áður látið mæla þessi sýni á NMÍ. Önnur sýni voru mæld á vegum verkefnisins. Höfundar skýrslunnar tóku til samanburðar sýni úr 8 hrossum við hrossaslátrun í sláturhúsunum á Hvammstanga, Blönduósi og Sauðárkróki. Hrossin, sem þar komu við sögu voru ættuð úr Húnavatns- Skagafjarðar- og Eyjafjarðarsýslum. Að lokum heimilaði fulltrúi Norðurlands okkur að nota til samanburðar niðurstöður mælinga á sýnum, sem tekin höfðu verið á þeirra vegum úr 11 hrossum í sláturhúsinu á Hellu.

Niðurstöðurnar eru sýndar á mynd 3 hér fyrir neðan. Þær voru metnar eins og áður með fervikagreiningu. Þeim var skipt í þrjá flokka eftir uppruna, þ.e. Kúludalsá, Hella og Húnavatns- Skagafjarðar- og Eyjafjarðarsýslur. Marktækur munur ($P < 0,001$) reyndist vera á milli flokkanna innbyrðis nema á milli Norðurlands og Hellu.



4.3.3 Flúoríð í mjúkvefjum

Flúoríð var mælt í lifrarsýni úr einum hesti, Bleik frá Kúludalsá, sem felldur var og krufinn á Keldum í byrjun júlí 2015. Styrkur flúoríðs í sýninu var 1,1 ppm. Í kjálkasýni úr hestinum var styrkur flúoríðs 729 ppm og 1395 ppm í rófuliðum.

Til þess að eiga auðveldar með að túlka niðurstöður mælinga í mjúkvefjum öfluðu skýrsluhöfundar sér sýna af lifur, nýrum, magálsvöðva og rófuliðum úr 8 hrossum, sem slátrað var á Hvammstanga, Blönduósi og Sauðárkróki. Auk þess tókst að ná blóð- og kjálkasýnum úr 3 hrossanna. Flúoríð var mælt í öllum beina- og lifrarsýnum og í 5 nýrnasýnum. Ekki tókst að mæla flúoríð í blóði vegna vandamála á rannsóknastofu. Í lifrarsýnunum var styrkur flúoríðs á bilinu <0,2-2,2 ppm. Í tveimur sýnanna var flúoríð undir mælingamörkum (<0,2 ppm). Í öðrum sýnum var það 0,2, 0,2, 0,3, 0,4, 0,7 og 2,2 ppm. Í nýrnasýnunum var flúoríð <0,2, 0,3, 0,3, 1,3 og 2,4 ppm. Niðurstöður mælinganna sýndu enga marktæka fylgni milli styrks flúoríðs í mjúkvefjum og beinum (rófuliðum). Ekki var heldur fylgni milli mjúkvefjasýna innbyrðis. Mælingarnar leiðbeina okkur því harla lítið við túlkun á lifrarsýninu úr Bleik.

Athyglisvert er að meira en tífaldur munur var á milli hæstu og lægstu gilda í mjúkvefjasýnum hrossa af ofangreindum svæðum á Norðurlandi þar sem ætla má að lítil flúor sé í fóðri og drykkjarvatni. Niðurstöður beinamælinganna, sbr. liði 4.3.1 og 4.3.2 að framan sýna að þessi hross hafa ekki verið útsett fyrir flúormengun þegar til langs tíma er lítið. Áhugavert er einnig að bera þetta saman við mælingar á flúoríði í íslensku kindakjöti, nautakjöti og kjötvörum unnum úr þeim. Þar var mismunur á hæstu og lægstu gildum í hæsta lagi 3-4 faldur⁸³. Skýrsluhöfundar höfðu ekki tök á að fylgjast með hrossunum síðasta sólarhringinn áður en þeim var slátrað og geta því ekki útilokað að einhver þeirra hafi komist flúorríkt fóður eins og t.d. fóðurbæti, skömmu áður en farið var með þau til slátrunar.

4.3.4 Flúoríð í blóðplasma

Flúoríð var mælt í 22 plasmásýnum úr samtals 10 hrossum á Kúludalsá í sambandi við rannsóknir á efnaskiptaröskunum, sem gerðar voru á tímabilinu mars 2014 til janúar 2016. Að auki var mælt flúoríð í 5 plasmásýnum úr hrossum í Mosfellsbæ, sjá 4.4.1 hér á eftir. Styrkur flúoríðs var á bilinu 9-58 ng/ml (meðalgildi 28 ng/ml) í Kúludalsárhrossunum en á bilinu 16-35 ng/ml (meðalgildi 27 ng/ml) í hrossunum í Mosfellsbæ. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á meðalstyrk flúoríðs milli þessara tveggja hópa reiknað með fervikagreiningu (ANOVA).

4.3.5 Niðurstæða og ályktun

Augljóst er af niðurstöðum beinamælinga að hrossin á Kúludalsá hafa verið undir miklu flúorálagi. Styrkur flúoríðs var um fjórfaldur á við það, sem finnst á svæðum, þar sem ætla má að flúoríðmengunar af völdum iðjuvera eða eldvirkni gæti lítið sem ekkert. Athyglisvert er að styrkur flúoríðs í kjálkabeinum var marktækt hærri á Kúludalsá en á bæjunum Gerði og Lambhaga í sömu sveit, og það þrátt fyrir að Lambhagi sé miklu nær álverinu. Er líklegt að ríkjandi vindátt og veðurfar ráði þar mestu.

Erfitt er að túlka niðurstöður úr lifrarsýni úr hrossinu, sem krufið var. Mikil dreifing var á niðurstöðum viðmiðunarsýna og ekki vitað hvernig á því stendur.

Þegar tekið er mið af niðurstöðum beinamælinga koma niðurstöður mælinga í plasma mjög á óvart. Eins og áður hefur verið bent á (sjá 2.1.1) hefur fundist línulegt samband á milli flúoríðs í blóði og beinum, bæði í mönnum og í sauðfé^{12,17}. Þrátt fyrir u.þ.b. fjórfalt hærri styrk í beinum reyndist styrkur þess í blóði ekki vera marktækt hærri en í hrossum af ómengðu svæði. Gefa þessar niðurstöður ásamt niðurstöðum mjúkvefjamælinga ærið tilefni til þess að rannsaka afdrif (lyfjahvörf) flúoríðs í hrossum til hlítar.

4.4 Rannsóknir á efnaskiptatruflunum

Sjúkdómseinkenni hrossa, sem veiktust á Kúludalsá minntu um margt á röskun á sykkurefnaskiptum svipað og sést í EMS (sjá 2.4). Einnig var talið koma til greina að breytingar hefðu orðið á starfsemi skjaldkirtils. Var því ráðist í að gera tvenndarrannsókn með mælingum á efnum í blóði, sem gætu skorið úr um hvort um slíka sjúkdóma væri að ræða. Að auki voru þrívegis tekin blóðsýni úr veikum hrossum á Kúludalsá. Í fyrsta skipti 11. júlí 2014, í annað skipti 1. júlí 2015 og í þriðja skipti 22. júlí 2015. Eitt hrossanna var fellt í 2. júlí 2015 og krufið í Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum.

Gunnar Sigurðsson prófessor og sérfræðingur í efnaskiptaskiptasjúkdómum var fenginn til þess að gefa höfundum ráð um skipulagningu rannsóknarinnar og til þess að túlka niðurstöður.

Tölur með niðurstöðum mælinga á efnaskiptatruflunum eru sýndar í viðauka II.

4.4.1 Tvenndarrannsóknin

Í tvenndarrannsóknnum eru bornar saman breytur hjá tveimur einstaklingum, sem leitast er við að séu sambærilegir á sem flestan hátt. Þannig eru venjulega valdir saman einstaklingar af sama kyni og aldri. Tvenndarrannsókn er mjög öflug rannsóknaraðferð þegar meta þarf mismun milli hópa, t.d. árangur af mismunandi sjúkdómsmeðferð eða áhrif mismunandi lyfja á tiltekinn sjúkdóm.

Blóðsýni voru tekin úr 5 hryssum og einum hesti á Kúludalsá 21. mars 2014. Hrossin höfðu öll, að einu undanskildu, átt við mismikil veikindi að stríða á undanförunum mánuðum. Til samanburðar fengu höfundar góðfúslega leyfi til þess að taka blóðsýni úr heilbrigðum hrossum af sama kyni og aldri í hesthúsum hestamannafélagsins Harðar í Mosfellsbæ. Sýni voru tekin þar 30. apríl og 7. maí 2014. Hrossin voru svelt í a.m.k. 12 klst. fyrir blóðtöku en höfðu fullan aðgang að vatni. Í blóðsýnunum var mælt insúlín, glúkósi, sykurtengdur blóðrauði (HbA1c), þríglýseríð, kortisól, óbundið tyroxín (frítt T4, skjaldkirtilshormón) og flúoríð. Niðurstöður voru metnar tölfræðilega með þöruðu t-prófi.

4.4.2 Niðurstöður

Glúkósi, insúlín og kortisól voru marktækt hærri í hrossunum frá Kúludalsá en í samanburðarhópnum ($P < 0,05$). Lítil munur var þó á glúkósa og reyndist hann ekki marktækur á öðrum tölfræðiprófum en því, sem notað var hér. Frítt T4 (skjaldkirtilshormón) var hins vegar marktækt lægra ($P < 0,05$). Ekki var tölfræðilega marktækur munur á öðrum þáttum.

Gunnar Sigurðsson benti á að fróðlegt gæti verið að bera saman hlutfall glúkósa og insúlíns milli hópanna. Í mönnum er glúkósa-insúlínhlutfallið notað sem mælikvarði á insúlínviðnám (insulin resistance). Hlutfallið er þeim mun lægra, sem viðnámið er meira. Þegar þetta var reiknað kom í ljós að hlutfallið var marktækt lægra í Kúludalsárhópnum en samanburðarhópnum, sem styður enn frekar ályktunina um insúlínviðnám.

4.4.3 Ályktun

Að álit Gunnars Sigurðssonar lækni og sérfræðings í innkirtla- og efnaskiptasjúkdómum bentu niðurstöðurnar til þess að hrossin á Kúludalsá væru með insúlínviðnám, hækkað kortisól og vanstarfsemi skjaldkirtils. Allt gæti það átt þátt í sjúkdómseinkennum hrossanna en þarfnadist frekari staðfestingar. Álit Gunnars í heild sinni er að finna í viðauka I með skýrslu þessari.

Gunnar benti síðar á að fróðlegt gæti verið að bera saman hlutfall glúkósa og insúlíns milli hópanna. Í mönnum er glúkósa-insúlínhlutfallið notað sem mælikvarði á insúlínviðnám (insulin resistance). Hlutfallið er þeim mun lægra, sem viðnámið er meira. Þegar þetta var reiknað kom í ljós að hlutfallið var marktækt lægra í Kúludalsárhópnum en samanburðarhópnum, sem styður enn frekar ályktunina um insúlínviðnám.

4.5 Rannsóknir á blóðsýnum úr bráðveikum hrossum í júlí 2014

Í júlí 2014 veiktust 7 hross á Kúludalsá (sjá töflu í viðauka II). Þrjú þessara hrossa voru í hópnum, sem sýni voru tekin úr í tvenndarrannsókninni í mars. Blóðsýni voru tekin úr öllum hrossunum til mælinga á sömu þáttum og áður að öðru leyti en því að nú var sleppt mælingu á sykurtengdum blóðrauða (HbA1c). Það síðastnefnda þótti ekki bæta neinu við greiningu á sjúkdómsástandi hrossanna. Dýralæknir var kallaður til daginn áður en höfundar þessara skýrslu komu á vettvang. Hann hafði gefið tveimur hrossanna stera. Þar eð sterar geta haft veruleg áhrif á styrk kortisóls í blóði og hugsanlega einnig á insúlín og glúkósa var einungis mælt flúoríð í þeim hrossum, sem ekki höfðu fengið lyf. Niðurstöður voru metnar með fervikagreiningu. Þegar rætt er um viðmiðunarmörk hér á eftir er átt við efri og neðri mörk samsvarandi mælinga í viðmiðunarahópnum úr Mosfellsbæ.

4.5.1 Niðurstöður

Í einu hrossi (Seifi) var styrkur glúkósa yfir viðmiðunarmörkum. Í hinum var hann innan viðmiðunarmarka. Styrkur insúlíns var hins vegar langt yfir viðmiðunarmörkum og í öllum tilvikum tölfræðilega marktækt hærri en í hrossunum, sem sýni voru tekin úr á Kúludalsá í tvenndarrannsókninni í mars. Styrkur þríglýseríða og kortisóls var ofan viðmiðunarmarka í öllum hrossum nema Skorra. Styrkur óbundins týroxíns var undir viðmiðunarmörkum og hlutfall insúlíns og glúkósa miklu lægra. Styrkur flúoríðs var ofan viðmiðunarmarka í öllum hrossum nema Seifi og að meðaltali miklu hærri en hann var í tvenndarrannsókninni. Mismunurinn var tölfræðilega marktækur.

4.5.2 Ályktun

Niðurstöður rannsókna benda til þess að hrossin hafi verið með mikið insúlínviðnám og vanstarfsemi skjaldkirtils. Eitt þeirra (Seifur) var með óleiðrétt insúlínviðnám (*e. uncompensated insulin resistance*). Hátt kortisól (streituhormón) má að öllum líkindum rekja til álags af völdum veikindanna. Hluta þess má þó e.t.v. skýra með streitu af völdum blóðtökunnar.

4.6 Rannsóknir á blóðsýnum úr bráðveikum hrossum í júlí 2015

Í júní 2015 veiktust 3 hross, Bleikur, Spá og Silfursteinn á Kúludalsá. Bleikur kom á Kúludalsá frá Egilsá í Skagafirði árið 2008, þá tveggja vetra. Blóðsýni voru tekin úr hrossunum þann 1. júlí til mælinga á sömu þáttum og áður. Bleikur var mjög þungt haldinn og var þess vegna felldur og krufinn á Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum. Skýrsla Einars Jörundssonar, dýralæknis um krufninguna er að finna í viðauka I.

Aftur voru tekin sýni úr hrossum þeim, sem eftir lifðu 22. júlí og auk þess voru tekin sýni til viðmiðunar úr einu hrossi, sem talið var heilbriggt (Fengur, f. 2001).

4.6.1 Niðurstöður

Í Bleik, hestinum sem var felldur, voru glúkósa- og insúlíngildi hærri en áður hafði sést í hrossum á Kúludalsá. Hlutfall glúkósa og insúlíns var lægra en áður hafði sést. Kortisól- og flúoríðgildi voru mjög há og með því hæsta, sem mælst hefur í þessum hrossum. Þríglýseríð voru hins vegar innan eðlilegra marka. Týroxín (T4) var örlítið herra en það, sem fannst í samanburðarhópnum í Mosfellsbæ vorið 2014. Niðurstöður krufningar sýndu að hesturinn var með kvikubólgu í öllum hófum. Auk þess var hann með vægan lifrarkvilla, æðabólgu í nýrnahettumerg og smáblæðingar í nýrnamerg. Flúoríð í kjálkabeini mældist 729 ppm og 1395 ppm í rófulið.

Í hryssunni Spá var glúkósi innan viðmiðunarmarka í bæði skiptin. Insúlín var hátt en var þó talsvert lægra í síðara skiptið. Hlutfall glúkósa og insúlíns var lágt í bæði skiptin en hafði þó hækkað nokkuð í síðara skiptið. Kortisól var hátt í fyrra skiptið en hafði lækkað og var farið að nálgast viðmiðunarmörk í það síðara. Þríglýseríð og skjaldkirtilhormón voru innan viðmiðunarmarka. Flúoríð var mjög lágt og mun lægra í síðara skiptið en það fyrra.

Í hestinum Silfursteini var glúkósi innan viðmiðunarmarka í bæði skiptin. Insúlín var hátt en það var komið inn fyrir viðmiðunarmörk í því síðara. Hlutfall glúkósa og insúlíns var fremur lágt en hækkaði og var farið að nálgast viðmiðunarmörk í síðara skiptið. Kortisól var fremur hátt en fór lækandi. Þríglýseríð og skjaldkirtilhormón voru innan viðmiðunarmarka. Athyglisvert er að flúoríð var mjög lágt í fyrra skiptið en um þrefalt herra í því síðara.

Í hestinum Feng, sem talinn var heilbrigður, voru öll gildi innan viðmiðunarmarka.

4.6.2 Ályktun

Niðurstöður rannsókna benda til þess að Bleikur hafi verið með óleiðrétt insúlínviðnám (*e. uncompensated insulin resistance*). Hann hefur hins vegar tæpast verið með röskun á starfsemi skjaldkirtils. Hátt kortisól stafar að öllum líkindum að mestu leyti af álagi af völdum veikindanna. Niðurstöður krufningar sýna kvikubólgu í öllum hófum og það ásamt niðurstöðum mælinga staðfesta heilkennið EMS, sbr. kafla 2.4.1 að framan, en greinir ekki undirliggjandi ástæðu þess. Ýmsar ástæður geta legið að baki vefjabreytinga, sem komu fram

í lifur, nýrnahettum og nýrum. Í þessu sambandi má þó benda á, að áverkum (lesions), sem geta leitt til blæðinga í nýrum hefur verið lýst í grísum⁸⁴ og rottum⁸⁵ eftir gjöf flúoríðs.

Spá og Silfursteinn voru bæði með insúlínviðnám og má væntanlega rekja veikindi þeirra til þess. Hækkandi glúkósa- insúlínhlutfall og lækkandi kortisól gæti bent til þess að þau hefðu verið á nokkrum batavegi.

4.7 Rannsókn á blóðsýnum úr veikum hrossum í janúar 2016

Farin var ein sýnatökufærð að Kúludalsá 13. janúar 2016. Tekin voru blóðsýni úr 4 veikum hrossum til frekari skoðunar á sambandi flúoríðs í plasma við insúlín og insúlínviðnám (sjá kafla 4.8). Hrossin voru: Seifur, f. 1997, Skorri, f. 2001, Sóldögg, f. 1998 og Stjarna, f. 1999. Mæld voru sömu efni og áður, þ.e. glúkósi insúlín, þríglýseríð, kortisól og flúoríð. Fyrir misskilning á rannsóknastofu láðist að mæla frítt týroxín (frítt T-4) í sýnunum.

4.7.1 Niðurstöður

Hrossin voru öll með insúlín yfir viðmiðunarmörkum. Að einu hrossi undanskildu (Sóldögg) voru þau einnig með glúkósa yfir viðmiðunarmörkum. Glúkósa-insúlínhlutfallið var mjög lágt. Þríglýseríð og kortisól voru hins vegar innan viðmiðunarmarka. Áhugavert er að tvö hrossanna, Seifur og Stjarna, voru með lægra kortisól í blóði en áður hefur sést í hrossunum á Kúludalsá. Flúoríð var innan viðmiðunarmarka.

4.7.2 Ályktun

Niðurstöður rannsókna benda til þess að hrossin hafi öll verið með insúlínviðnám og þrjú þeirra (Seifur, Skorri og Stjarna) með óleiðrétt insúlínviðnám.

4.8 Rannsókn á sambandi flúoríðs í plasma, insúlíns og insúlínviðnáms

Nýlegar rannsóknir sýna að samfelld gjöf flúoríðs um nokkurt skeið leiðir til hækkunar á insúlíni í blóði og til insúlínviðnáms í rottum (sjá kafla 2.2.1)^{35,37,38}. Áður hafði Trivedi og rannsóknarhópur hans lýst sams konar efnaskiptatruflunum í fólki, sem bjó við mjög flúorríkt drykkjarvatn²⁴. Hjá þessu fólki var insúlín í blóði hærra og glúkósa-insúlínhlutfall (mælikvarði á insúlínviðnám, sjá kafla 2.4.1) lægra en í viðmiðunarhópi. Einnig var marktæk jákvæð fylgni á milli insúlíns og flúoríðs í blóði ($r=0,54$, $P<0,05$) og neikvæð fylgni á milli glúkósa-insúlínhlutfalls og flúoríðs í blóði ($r=-0,49$, $P<0,01$) hjá þeim, sem voru með insúlínviðnám. Áhugavert þótti því að skoða hvernig þessu væri háttað í veikum hrossum á Kúludalsá.

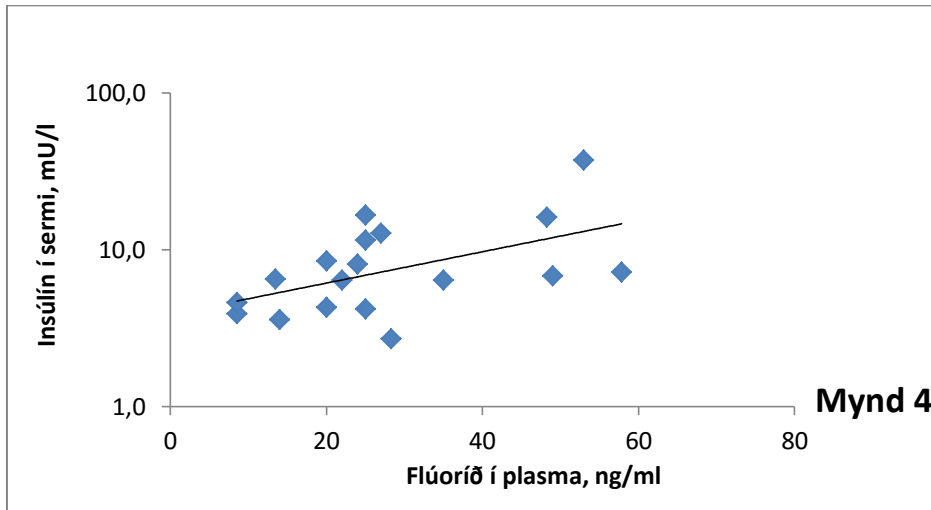
Niðurstöðutölur mælinga á glúkósa og insúlíni voru sóttar í töflurnar um lífefnafræðilegar mælingar í viðauka II. Eru þær sýndar í sérstakri töflu í sama viðauka. Tveimur hrossum, sem talin voru heilbrigð þegar sýnin voru tekin var sleppt. Annað var sex vetra hryssa (Vigdís, f. 2008). Hitt var 14 vetra hestur (Fengur, f. 2001). Í töflunni eru þannig 18 mælingar gerðar á 9 hrossum. Sýnatökudagar voru 5 á tæplega tveggja ára tímabili.

4.8.1 Samband flúoríðs í plasma og insúlíns í sermi

Athugun á gögnunum sýndi að styrkur insúlíns var ekki normaldreifður (D'Agostino-Pearson test). Ástralskur rannsóknarhópur, sem rannsakaði stóran hóp hrossa (188 hross)

komst einnig að raun um að styrkur insúlíns í blóði þeirra var ekki normaldreifður⁶⁸. Með lógaritmískum umreikningi varð hann hins vegar normaldreifður og notuðu þeir normaldreifingartölfræði við alla útreikninga eftir það. Þeirri aðferð er haldið hér.

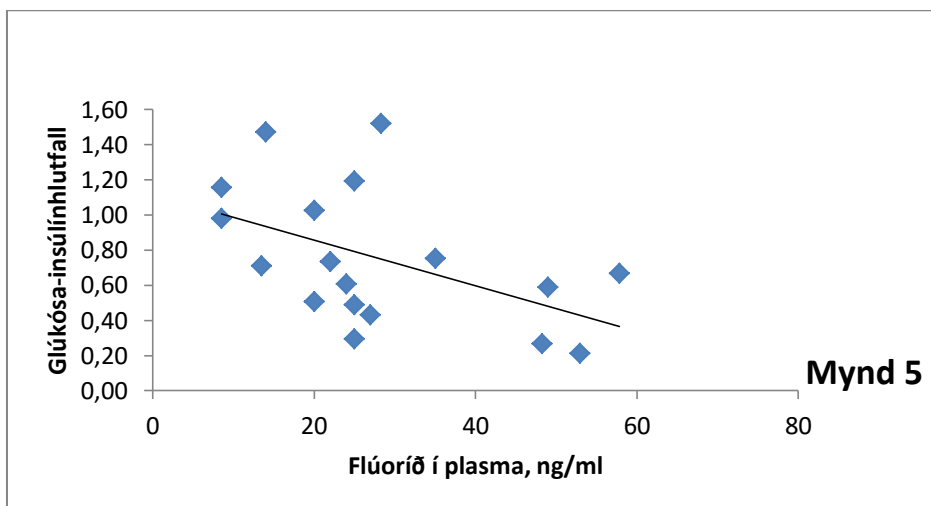
Á myndinni hér fyrir neðan sést samband flúoríðs og insúlíns á lógaritmískum kvarða ásamt aðhvarfslínu í veikum hrossum á Kúludalsá. Insúlín í sermi hækkar með hækkandi styrk flúoríðs í blóðplasma og er fylgni þess við flúoríð tölfræðilega marktæk ($r=0,53$, $P=0,025$).



Annar möguleiki var að nota dreifingaróháð (*e. nonparametric*) fylgniþróf. Þá verður P-gildið 0,042.

4.8.2 Sambandi flúoríðs í plasma og glúkósa-insúlínhlutfalls í sermi

Glúkósa-insúlínhlutfall er grófur mælikvarði á insúlínviðnám og er insúlínviðnámið þeim mun meira sem hlutfallið er lægra. Á myndinni hér fyrir neðan er sýnt samband flúoríðs og glúkósa-insúlínhlutfalls í veikum hrossum á Kúludalsá. Hlutfallið lækkar með hækkandi styrk flúoríðs í blóðplasma og er neikvæð fylgni þess við flúoríð tölfræðilega marktæk ($r=0,49$, $P=0,037$). Glúkósa-insúlínhlutfallið var normaldreift og því var notuð normaldreifingartölfræði án umbreytinga á gögnum.



4.8.3 Ályktun

Í eiturefnafræði er magnbundið samband á milli áverkunar (*e. exposure*) og eiturverkunar nauðsynleg forsenda þess að hægt sé að draga þá ályktun að eiturefni hafi valdið tilteknum sjúkdómseinkennum. Í þessu tilviki var styrkur flúoríðs í plasma notaður sem mælikvarði á áverkun og styrkur insúlíns í sermi annars vegar og glúkósa-insúlínhlutfall hins vegar sem mælikvarði á eiturverkun. Í báðum tilvikum reyndist vera marktækt, magnbundið samband á milli áverkunar og eiturverkunar. Samband flúoríðs, insúlíns og glúkósa-insúlínhlutfalls í veikum hrossum á Kúludalsá virðist þannig hafa verið eins og í fólki, sem bjó við mjög flúorríkt drykkjarvatn og hafði fengið efnaskiptaröskun af völdum þess²⁴. Hér ber þó að hafa í huga að tölfræðileg fylgni tveggja þátta sannar ekkert um orsakasamband milli þeirra. Hana má hins vegar nota til stuðnings tilgátu þar að lútandi. Í þessu tilviki styðja niðurstöður rannsóknarinnar þá tilgátu að veikindi hrossanna stafi af flúormengun í fóðri og/eða drykkjarvatni.

5. UMRÆÐA OG ÁLYKTUN

Einkenni efnaskiptaheilkennisins EMS í hefur oft verið talin offita, óeðlileg fitudreifing í makka og víðar, hækkað insúlín, leptín og þríglýseríð í blóði ásamt insúlínviðnámi^{55,65,86}. Þessu fylgir aukin hætta á hófkvikubólgu. Ekki eru allar rannsóknir samhljóða um tengsl holdafars og EMS⁷¹⁻⁷³ en samstaða er um niðurstöður lífefnafræðilegra mælinga í blóði. Einkenni veikra hrossa á Kúludalsá minntu óneitanlega á EMS. Þó voru þar ákveðin frávik. Aðeins í fjórum tilvikum voru þríglýseríð í blóði yfir settum viðmiðunarmörkum (í júlí 2014). Einnig virtist fyrirferðaraukning á makka fremur stafa af þjúgmyndun en fitusöfnun. Það samræmist vel lýsingu eigandans, sem sagði að hún kæmi og hyrfi á fáeinum klukkustundum. Engin tók voru á að fá mælt leptín í blóði hér á landi, sem hefði þó verið æskilegt til frekari staðfestingar og til samanburðar við erlendar rannsóknir á heilkenninu EMS.

Þrátt fyrir að erlendar rannsóknir sýni að hækkað insúlín í blóði hrossa sé nokkuð algengt fyrirbrigði, virðist sjaldgæft að það valdi klínískum einkennum^{68,79}. Hófkvikubólga er algengasta ástæða þess að EMS uppgötvast í hrossum⁷⁷. Tíðni hófkvikubólgu af öllum orsökum hefur í erlendum rannsóknum mælt 1,5% eða minna^{81,82}. Ætla má að hófkvikubólga af völdum efnaskiptaröskunar sé eitthvað sjaldgæfari (sjá kafla 2.4.4). Tíu veik hross af völdum efnaskiptaröskunar í hjörð, sem telur um tuttugu hlýtur því að teljast til tíðinda. Þurft hefur að fella 17 hross á bænum vegna veikindanna frá því að fyrst varð vart við sjúkdóminn 2007. Eftir að hafa fylgst með fóðrun hrossanna, meðferð, holdafari, fóðrun og hagabeit, telja skýrsluhöfundar nær útilokað að veikindi þeirra stafi af offóðrun, hreyfingarleysi eða vankunnáttu í meðferð. Orsakanna verður því að leita annars staðar.

Niðurstöður rannsókna á beinum úr hrossum, sem felld hafa verið á Kúludalsá sýna ótvírætt að flúormengun á bænum er mikil. Er styrkur flúoríðs í beinasýnum um það bil fjórfaldur á við það sem finnst í hrossum á ómengudum svæðum. Flúormengun fylgir í sumum tilfellum heitum uppsprettum, eldfjallaösku, tilbúnum túnáburði og fóðurbæti, sem skepnum er oft gefinn. Engar heitar uppsprettur eru á því landi, sem hrossin hafa gengið á og ekki er vitað um flúormengun af völdum eldfjallaösku á því tímabili, sem veikindin hafa staðið. Túnáburður með flúor hefur ekki verið notaður á bænum og fóðurbæti hafa hrossin ekki fengið. Er því tæpast hafið yfir nokkurn vafa að flúormengunin kemur frá álverinu á Grundartanga.

Nýlegar rannsóknir á eiturverkunum flúoríðs sýndu ótvírætt að það hafði veruleg áhrif á stjórn blóðsykurs í rottum^{20,35,37,38}. Við langvarandi gjöf leiddi það til hækkunar á insúlíni í blóði og insúlínviðnáms. Flúoríð getur þannig valdið ástandi, sambærilegu við EMS. Hækkuðu insúlíni í blóði og insúlínviðnámi hefur einnig verið lýst í fólki, sem bjó við flúormengað drykkjarvatn, en það sýnir að fyrirbrigðið er ekki eingöngu bundið við rottur⁵⁴. Rannsóknir skýrsluhöfunda sýndu að það var marktæk jákvæð fylgni á milli insúlíns og flúoríðs og neikvæð fylgni á milli glúkósa-insúlínhlutfalls og flúoríðs í blóðsýnum, sem tekin voru úr veikum hrossum á Kúludalsá. Sú niðurstaða er í fullu samræmi við það, sem fannst í fólki, sem bjó við flúormengað drykkjarvatn. Þegar þessar niðurstöður eru metnar í ljósi framangreindra rannsókna, ásamt því að við teljum okkur nánast geta útilokað aðrar skýringar á veikindum hrossanna, verður það að teljast sterk vísbending um að þau tengist flúormengun á bænum. Framangreindar upplýsingar um að flúoríð valdi hækkuðu insúlíni og insúlínviðnámi í rottum^{35,37,38} eru alveg nýjar og birtust fyrst á árunum 2011 og 2012. Þær voru því lítt þekktar í vísindaheiminum þegar Matvælastofnun skilaði skýrslu um rannsókn á þremur hrossum frá Kúludalsá, sem felld voru 24. júní 2011 og eru það líkast til enn.

Þrátt fyrir að flúoríð virðist líklegast til þess að valda veikindum hrossanna á Kúludalsá er ekki með öllu hægt að útiloka áhrif annarra mengunarefna, sem borist hafa í

rétu hlutfalli við flúoríð frá iðnaðarsvæðinu á Grundartanga. Skýrsluhöfundar hafa þó ekki fundið heimildir um önnur efni, sem valdið geta hækkuðu insúlíni og insúlínviðnámi.


6. LOKAORÐ


Þegar skýrsluhöfundar hófu þessa vinnu bjuggust þeir við að finna einhverjar heimildir um áhrif flúoríðs á hross. Lýsingar á meintum flúoríðeitrunum í hrossum reyndust hins vegar fáar og rýrar og engar heimildir var að finna um afdrif (pharmacokinetics) þess í sömu dýrategund. Þetta torveldar mat á rannsóknum og dregur úr vægi ályktana, sem hægt er að draga af tilraunum með flúoríð í öðrum dýrategundum. Niðurstöður rannsókna okkar benda til þess að samhengi sé á milli útsetningar hrossanna á Kúludalsá fyrir flúoríð og veikinda þeirra.

Skýrsluhöfundum er ljóst að ekki verður lengra komist með rannsóknum á hrossunum á Kúludalsá eingöngu. Ef komast á nær hinu rétta er nauðsynlegt að gerð verði rannsókn á afdrifum flúoríðs í íslenskum hrossum. Ef til vill yrði þá síðar hægt að gera vandaða rannsókn á langtímaáhrifum flúoríðs í hrossum. Slíkar rannsóknir eru ekki á færi skýrsluhöfunda. Þar þarf að koma til aðstaða, mannaflí og sérfræðingar á ýmsum sviðum dýralækninga og eiturefnafræði. Slíkar rannsóknir verða tæpast unnar nema á háskólastofnunum og mættu gjarnan vera í samvinnu við erlendar stofnanir, sem hafa sérhæft sig í búfjáreitrunum. Fjármuna til rannsókna yrði aflað eftir hefðbundnum leiðum gegnum innlenda og erlenda rannsóknasjóði.

Þegar áfangaskýrslu þessari var að ljúka bárust niðurstöður úr mælingum á flúoríði í mjúkvefjum hrossa, sem slátrað var á Kúludalsá í apríl 2016. Einnig bárust niðurstöður mælinga á sýnum úr heyi og jarðvegi og beinasýnum úr 3 hrossum frá Eystra-Miðfelli í Hvalfjarðarsveit. Mat á þessum gögnum er ekki lokið. Ólíklegt verður að teljast að þau breyti einhverju um niðurstöður skýrslunnar.

Selfossi og Garðabæ, 6. júní 2016


Sigurður Sigurðarson, dýralæknir


Jakob Kristinsson, prófessor emeritus

HEIMILDASKRÁ

1. Henschler, D., Büttner, W., Patz, J. in *Calcium Metabolism, Bone and Metabolic Bone Diseases*. (ed F. Kuhlencordt, Kruse, H.P.) (Springer Verlag, 1975).
2. Ekstrand, J., Alvan, G., Boreus, L. O. & Norlin, A. Pharmacokinetics of Fluoride in Man after Single and Multiple Oral Doses. *European Journal of Clinical Pharmacology* **12**, 311-317, (1977).
3. Kristinsson, J., Jóhannesson, Þ. & Þormar, H. Ákvörðun á flúoríði í plasma. *Læknablaðið* **72**, 167-169 (1986).
4. Ekstrand, J. in *Fluoride in Dentistry* (eds O. Fejerskov, J. Ekstrand, & B.A. Burt) 55-68 (Munksgaard, 1996).
5. Ekstrand, J. Plasma Kinetics of Fluoride after Single and Multiple Oral Doses. *J Dent Res* **56**, A139-A139 (1977).
6. Knaus, R. M., Dost, F. N., Johnson, D. E. & Wang, C. H. Fluoride Distribution in Rats during and after Continuous Infusion of (Naf)-F-18. *Toxicol Appl Pharm* **38**, 335-343 (1976).
7. Inkielewicz, I. & Krechniak, J. Fluoride content in soft tissues and urine of rats exposed to sodium fluoride in drinking water. *Fluoride* **36**, 263-266 (2003).
8. Whitford, G. M., Biles, E. D. & Birdsongwhitford, N. L. A Comparative-Study of Fluoride Pharmacokinetics in 5 Species. *J Dent Res* **70**, 948-951 (1991).
9. Suttie, J. W., Philips, P. H. & Miller, R. F. Studies of the effects of dietary sodium fluoride on dairy cows. *J Nutrition* **65**, 293-304 (1958).
10. Bell, M. C., Merriman, G. M. & Greenwood, D. A. Distribution and excretion of F18 Fluoride in beef cattle. *J Nutrition* **73**, 379-385 (1961).
11. Joseph-Enriquez, B., Toutain, P. L., Charles, E., Kolf-Clauw, M. & Milhaud, G. Fluoride Pharmacokinetics in the Ewe - a Linear Pharmacokinetics Model. *Vet Hum Toxicol* **32**, 533-536 (1990).
12. Kristinsson, J., Gunnarsson, E., Jóhannesson, Þ., Pálsson, P. A. & Þormar, H. Experimental fluoride poisoning in Icelandic sheep. *Icel Agr Sci* **11**, 107-112 (1997).
13. Richards, A., Fejerskov, O. & Ekstrand, J. Fluoride pharmacokinetics in the domestic pig. *J Dent Res* **61**, 1099-1102 (1982).
14. Richards, A., Kragstrup, J. & Nielsen-Kudsk, F. Pharmacokinetics of chronic fluoride ingestion in growing pigs. *J Dent Res* **64**, 425-430 (1985).
15. Richards, A., Kragstrup, J. & Nielsenkudsk, F. Pharmacokinetics of Chronic Fluoride Ingestion in Growing-Pigs. *J Dent Res* **64**, 425-430, (1985).
16. Suttie, J. W. Effects of Fluoride on Livestock. *J Occup Environ Med* **19**, 40-48 (1977).
17. Ericsson Y, G. K., Hammarskiöld Th. Blood plasma fluoride: an indicator of skeletal fluoride content. *J Int Res Comm* **1**, 33 (1973).
18. Georgsson, G. & Pétursson, G. Fluorosis of sheep caused by the Hekla eruption in 1970. *Fluoride* **5**, 58-65 (1972).
19. Sigurðsson, B. & Pálsson, P. A. *Fluorosis of farm animals during the Hekla eruption of 1947-1948*. Vol. III 1-12 (Societas Scientiarum Islandia, 1957).
20. Rigalli, A., Ballina, J. C., Roveri, E. & Puche, R. C. Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin. *Calcified tissue international* **46**, 333-338 (1990).
21. Menoyo, I., Puche, R. C. & Rigalli, A. Fluoride-Induced Resistance to Insulin in the Rat. *Fluoride* **41**, 260-269 (2008).
22. Bobek, S., Kahl, S. & Ewy, Z. Effect of long-term fluoride administration on thyroid hormones level blood in rats. *Endocrinologia experimentalis* **10**, 289-295 (1976).
23. Zhao, W. *et al.* Long-term Effects of Various Iodine and Fluorine Doses on the Thyroid and Fluorosis in Mice. *Endocrine regulations* **32**, 63-70 (1998).
24. Trivedi, N., Mithal, A., Gupta, S. K. & Godbole, M. M. Reversible impairment of glucose tolerance in patients with endemic fluorosis. Fluoride Collaborative Study Group. *Diabetologia* **36**, 826-828 (1993).
25. Peckham, S., Lowery, D. & Spencer, S. Are fluoride levels in drinking water associated with hypothyroidism prevalence in England? A large observational study of GP practice data and fluoride levels in drinking water. *Journal of epidemiology and community health* **69**, 619-624 (2015).
26. Zhou, Y. *et al.* The toxicity mechanism of sodium fluoride on fertility in female rats. *Food Chem Toxicol* **62**, 566-572 (2013).
27. Han, H. *et al.* Fluoride exposure changed the structure and the expressions of reproductive related genes in the hypothalamus-pituitary-testicular axis of male mice. *Chemosphere* **135**, 297-303 (2015).
28. Fu, M., Wu, X., He, J., Zhang, Y. & Hua, S. Sodium fluoride influences methylation modifications and induces apoptosis in mouse early embryos. *Environmental science & technology* **48**, 10398-10405 (2014).

29. Zhang, Z. G., Xu, X. L., Shen, X. Y. & Xua, X. H. Effect of fluoride exposure on synaptic structure of brain areas related to learning-memory in mice. *Fluoride* **41**, 139-143 (2008).
30. Zengrong, S., Fengzhen, L., Lina, W., Yan, L. & Dekui, Y. Effects of high fluoride drinking water on the cerebral function of mice. *Fluoride* **41**, 148-151 (2008).
31. Khan, S. A. *et al.* Relationship Between Dental Fluorosis and Intelligence Quotient of School Going Children In and Around Lucknow District: A Cross-Sectional Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* **9**, ZC10-15 (2015).
32. Lin, B. J., Henderson, M. J., Levine, B. B., Nagy, B. R. & Nagy, E. M. Effects of iodoacetate and fluoride on islate respiration and insulin biosynthesis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* **8**, 353-358 (1976).
33. Rigalli, A., Alloatti, R., Menoyo, I. & Puche, R. C. Comparative-Study of the Effect of Sodium-Fluoride and Sodium Monofluorophosphate on Glucose-Homeostasis in the Rat. *Arzneimittel-Forsch* **45-1**, 289-292 (1995).
34. Rigalli, A., Ballina, J. C. & Puche, R. C. Bone mass increase and glucose tolerance in rats chronically treated with sodium fluoride. *Bone Miner* **16**, 101-108 (1992).
35. Lupo, M., Buzalaf, M. A. R. & Rigalli, A. Effect of Fluoridated Water on Plasma Insulin Levels and Glucose Homeostasis in Rats with Renal Deficiency. *Biol Trace Elem Res* **140**, 198-207 (2011).
36. in *Reglugerð um neysluvatn nr. 536/2001. Umhverfissráðuneytið* (2001).
37. Hu, C. Y. *et al.* Effect of fluoride on insulin level of rats and insulin receptor expression in the MC3T3-E1 cells. *Biol Trace Elem Res* **150**, 297-305 (2012).
38. Chiba, F. Y. *et al.* NaF treatment increases TNF-alpha and resistin concentrations and reduces insulin signal in rats. *J Fluorine Chem* **136**, 3-7 (2012).
39. Cinar, A. & Selcuk, M. Effects of chronic fluorosis on thyroxine, triiodothyronine, and protein-bound iodine in cows. *Fluoride* **38**, 65-68 (2005).
40. Clay, A. B. & Suttie, J. W. Effect of Dietary Fluoride on Dairy-Cattle - Growth of Young Heifers. *Journal of Dairy Science* **70**, 1241-1251 (1987).
41. Wang, H. *et al.* Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol Ind Health* **25**, 49-57 (2009).
42. Shupe, J. L. & Olson, A. E. Clinical aspects of fluorosis in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **158**, 167-174 (1971).
43. Hupka, E. & Luy, P. Gehäuftes Auftreten von Osteomalacie unter Weiderindern, verursacht durch Fluorwasserstoffsäure enthaltenden Fabrikrauch. *Arch. Wissensch. u. Prakt. Tierheilk.* **60**, 21-39 (1929).
44. Roholm, K. Fluorose der Schafe auf Island nach Vulkanausbruchen? *Arch. Wissensch. u. Prakt. Tierheilk.* **67**, 420-435 (1934).
45. Shupe, J. L. Levels of toxicity to animals provide sound basis for fluoride standards. *Environ. Sci. Technol.* **3**, 721-726 (1969).
46. Shupe, J. L. in *Air Quality Monographs* Vol. 69-4 *Fluorosis in livestock* 1-29 (American Petroleum Institute, 1969).
47. Cass, J. L. Fluorides: A critical review. . *J. Occup. Med.* **3**, 471-477 (1961).
48. Krook, L. P. & Justus, C. Fluoride poisoning of horses from artificially fluoridated drinking water. *Fluoride* **39**, 156-156 (2006).
49. Justus, C. & Krook, L. P. Allergy in horses from artificially fluoridated water. *Fluoride* **39**, 89-94 (2006).
50. Waldbott, G. L. Allergic Reactions to Fluoride. *The Journal of asthma research* **2**, 51-64 (1964).
51. Brun, R. Recurrent benign aphthous stomatitis and fluoride allergy. *Dermatology* **208**, 181, (2004).
52. Macicek, P. & Krook, L. P. Fluorosis in Horses Drinking Artificially Fluoridated Water. *Fluoride* **41**, 177-183 (2008).
53. Choubisa, S. L. Osteo-Dental Fluorosis in Domestic Horses and Donkeys in Rajasthan, India. *Fluoride* **43**, 5-12 (2010).
54. Choubisa, S. L. *et al.* Toxic effects of fluoride in domestic animals. *Adv. Pharmacol. Toxicol.* **12**, 29-37 (2011).
55. Ertelt, A., Barton, A. K., Schmitz, R. R. & Gehlen, H. Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? *Endocr Connect* **3**, R81-93 (2014).
56. Frank, N., Geor, R. J., Bailey, S. R., Durham, A. E. & Johnson, P. J. Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **24**, 467-475 (2010).
57. Johnson, P. J. The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice* **18**, 271-293 (2002).
58. *What is metabolic syndrome*, <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/ms>> (
59. Mccue, M. E., Geor, R. J. & Schultz, N. Equine Metabolic Syndrome: A Complex Disease Influenced by Genetics and the Environment. *J Equine Vet Sci* **35**, 367-375 (2015).

60. Garcia, M. C. & Beech, J. Equine intravenous glucose tolerance test: glucose and insulin responses of healthy horses fed grain or hay and of horses with pituitary adenoma. *Am J Vet Res* **47**, 570-572 (1986).
61. Treiber, K. H., Kronfeld, D. S., Hess, T. M., Boston, R. C. & Harris, P. A. Use of proxies and reference quintiles obtained from minimal model analysis for determination of insulin sensitivity and pancreatic beta-cell responsiveness in horses. *Am J Vet Res* **66**, 2114-2121 (2005).
62. Treiber, K. H. *et al.* Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **228**, 1538-1545 (2006).
63. Frank, N., Elliott, S. B., Brandt, L. E. & Keisler, D. H. Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **228**, 1383-1390 (2006).
64. Bailey, S. R., Habershon-Butcher, J. L., Ransom, K. J., Elliott, J. & Menzies-Gow, N. J. Hypertension and insulin resistance in a mixed-breed population of ponies predisposed to laminitis. *Am J Vet Res* **69**, 122-129 (2008).
65. Carter, R. A., Treiber, K. H., Geor, R. J., Douglass, L. & Harris, P. A. Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. *Equine Vet J* **41**, 171-178 (2009).
66. Walsh, D. M. *et al.* Correlation of Plasma Insulin Concentration with Laminitis Score in a Field Study of Equine Cushing's Disease and Equine Metabolic Syndrome. *J Equine Vet Sci* **29**, 87-94 (2009).
67. Place, N. J. *et al.* Seasonal variation in serum concentrations of selected metabolic hormones in horses. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* **24**, 650-654 (2010).
68. Morgan, R. A., McGowan, T. W. & McGowan, C. M. Prevalence and risk factors for hyperinsulinaemia in ponies in Queensland, Australia. *Aust Vet J* **92**, 101-106 (2014).
69. Hart, K. A. *et al.* Effect of Age, Season, Body Condition, and Endocrine Status on Serum Free Cortisol Fraction and Insulin Concentration in Horses. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* (2016).
70. Fernlund, P., Hanson, A., Laurell, C. B. & Lundh, B. *Klinisk kemi i praktisk medicin*. 5th edn, 592-594 (Studentlitteratur, 1986).
71. Frank, N. & Tadros, E. M. Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal* **46**, 103-112 (2014).
72. Firshman, A. M. & Valberg, S. J. Factors affecting clinical assessment of insulin sensitivity in horses. *Equine Vet J* **39**, 567-575 (2007).
73. Morgan, R., Keen, J. & McGowan, C. Equine metabolic syndrome. *Vet Rec* **177**, 173-179 (2015).
74. de Graaf-Roelfsema, E. Glucose homeostasis and the enteroinsular axis in the horse: A possible role in equine metabolic syndrome. *Vet J* **199**, 11-18 (2014).
75. Mehran, A. E. *et al.* Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production. *Cell Metab* **16**, 723-737 (2012).
76. Jeffcott, L. B., Field, J. R., Mclean, J. G. & Odea, K. Glucose-Tolerance and Insulin Sensitivity in Ponies and Standard-Bred Horses. *Equine Veterinary Journal* **18**, 97-101 (1986).
77. Asplin, K. E., Sillence, M. N., Pollitt, C. C. & McGowan, C. M. Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Vet J* **174**, 530-535 (2007).
78. de Laat, M. A., Sillence, M. N., McGowan, C. M. & Pollitt, C. C. Continuous intravenous infusion of glucose induces endogenous hyperinsulinaemia and lamellar histopathology in Standardbred horses. *Vet J* **191**, 317-322 (2012).
79. Muno, J., Gallatin, L., Geor, R. J., Anderson, G. A. & Hinchcliff, K. W. Prevalence and risk factors for hyperinsulinemia in clinically normal horses in central Ohio. *J. Vet. Intern. Med.* **23**, 721 (2009).
80. Karikoski, N. P., Horn, I., McGowan, T. W. & McGowan, C. M. The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital. *Domest Anim Endocrin* **41**, 111-117 (2011).
81. Dorn, C. R., Garner, H. E., Coffman, J. R., Hahn, A. W. & Tritschler, L. G. Castration and other factors affecting the risk of equine laminitis. *Cornell Veterinarian* **65**, 57-64 (1975).
82. Wylie, C. E., Collins, S. N., Verheyen, K. L. P. & Newton, J. R. A cohort study of equine laminitis in Great Britain 2009-2011: Estimation of disease frequency and description of clinical signs in 577 cases. *Equine Veterinary Journal* **45**, 681-687 (2013).
83. Sigurbergisdóttir, B. & Möller, A. *Flúor í íslenskum matvælum og flúortekja úr fæði*. (Rannsóknastofnun fiskiðnaðarins/Háskóli Íslands, 1984).
84. Zhan, X. A., Wang, M., Xu, Z. R. & Li, J. X. Toxic effects of fluoride on kidney function and histological structure in young pigs. *Fluoride* **39**, 22-26 (2006).

85. Santoyo-Sanchez, M. P., Silva-Lucero, M. D., Arreola-Mendoza, L. & Barbier, O. C. Effects of Acute Sodium Fluoride Exposure on Kidney Function, Water Homeostasis, and Renal Handling of Calcium and Inorganic Phosphate. *Biol Trace Elem Res* **152**, 367-372 (2013).
86. Wylie, C. E. & Collins, S. N. Equine insulin resistance: The quest for sensitivity. *Vet J* **186**, 275-276 (2010).

VIÐAUKI I

Álitsgerð Gunnars Sigurðssonar, sérfræðings í innkirtla og efnaskipta-sjúkdómum

Samanburður á hrossahópi (n=6) frá Kúludalsá og sambærilegum viðmiðunarhóp(n=6)

Þessi samanburður var gerður til að leita skýringa á ýmsum einkennum Kúludalsár-hrossanna. Vegna þeirra þótti ástæða til að rannsaka hrossin m.t.t. sykursýki, aukins insulinvíðnáms (insulinresistans), fitu og kortisol efnaskipta og truflana á skjaldkirtilsstarfsemi. Til þessa var mælt í fastandi blóðsýnum (eftir næturlanga föstu) blóðsykur, glycosylated haemoglobin (HbA1C) (endurspeglandi langtíma sykurcontrol), þriglyseríða og kortisol. Frítt thyroxin (FT4)(human) var mælt til að endurspegla skjaldkirtilstarfsemi þar sem ekki var unnt að mæla hérlandis hrossa-TSH (thyroid stimulating hormone). Human TSH hefur verulega frábrugðna samsetningu og því ekki unnt að nýta til mælinga í hrossum.

Niðurstöður:

Niðurstöðurnar sýna mjög svipaðan og eðlilegan fastandi blóðsykur enda þótt Kúludalsárhrossin séu með aðeins hærri blóðsykur tölfræðilega en varla klínískan mun. Ekkert hrossanna hafði áberandi hærri blóðsykur. HbA1C var mjög svipað í báðum hópnum. Þetta útilokar því sykursýki sem skýringarþátt í einkennum Kúludalsárhrossanna.

Fastandi insulin var þrefalt herra í Kúludalsárhópnum þar sem blóðsykur hópanna var mjög svipaður. Þetta sýnir því talsverðan insulinresistans í Kúludalsárhópnum (sem þarf herra insulin til að viðhalda eðlilegum blóðsykri) þrátt fyrir að hóparnir hafi verið svipaðir að holdafari.

Serum þriglyseríðar (annar mælikvarði á metabolic syndrome) voru hinsvegar mjög svipaðir í báðum hópnum.

Fastandi serum kortisol var næstum tvöfalt herra í Kúludalsárhópnum sem gæti endurspeglad einhvers konar áreiti eða stress í Kúludalsárhópnum en ekki það hátt að líklegt sé að það tengist Cushings syndromi. Þetta gæti einnig tengst equine metabolic syndrome (EMS).

Frítt T4 var marktækt lægra (u.þ.b. 40%) í Kúludalsárhópnum og áberandi lág gildi voru í tveimur hrossanna. Þessu hefur ekki verið lýst sem hluta af EMS en gæti eitt og sér valdið einkennum. Til að staðfesta þetta betur væri æskilegt að mæla TSH í blóðsýnunum notandi hestamótefnamælingar. Athyglisvert er að rannsóknir hafa sýnt að flúorútsetning dýra og manna getur truflað myndun skjaldkirtilshormóna og því fróðlegt að sjá hvort samband verði milli þessara mælinga og niðurstaðna í fluormælinga í sermi sem beðið er eftir.

Ályktun:

Þessar niðurstöður benda því til insulinresistans, hækkaðs kortisols í blóði og vanstarfsemi í skjaldkirtli í Kúludalsárhópnum. Allt þetta kann að spila inn í einkennum Kúludalsárhrossanna en þarfnast frekari staðfestingar.

Virðingarfyllt

Gunnar Sigurðsson sérfræðingur í innkirtla og efnaskiptasjúkdómum (manna)

Stillingar



Svar við rannsóknarbeiðni

Sendandi: (Tengiliður) Heimilisfang: Póstfang: Tölvupóstfang	Sigurður Sigurðarson Suðurenqi 31 800 Selfoss sig.sig@hi.is
Eigandi: (Tengiliður) Heimilisfang: Póstfang:	Sigurður Sigurðarson Suðurenqi 31 800 Selfoss
Númer Keldna: Önnur númer:	2015070008 P 15-266. "Bleikur". Eigandi: Ragnheiður Þorgrímsdóttir, Kúludalsá Hvalfjarðarsveit. Örmerki: 3522060000039703.
Dagsetning sýnatöku:	02.07.2015
Dagsetning móttöku:	02.07.2015
Dýrateqund:	Hross
Tegund sýnis:	Hræ
Fjöldi sýna:	1
Hvernig sýni:	Sjúkdómsgreining
Samsetning safnsýnis:	

Rannsókn	Fjöldi	Niðurstöður	Athugasemdir
Krufning - hross, fullorðin	1	Sjá texta fyrir neðan	-

Móttækinn á fæti, bleikálóttur 9 vetra hestur, „Bleikur“ Örmerki: 3522060000039703. Hesturinn var stíður í hreyfingum og virtist kveinka sér á öllum fótum. Viðkvæmur við snertingu. Aflifaður rétt fyrir krufningu. Hesturinn var í eðlilegum holdum, húð og hárlag var eðlilegt og engar breytingar sáust í tönnum. Við krufningu fundust engar stórsæjar breytingar í liffærum, nema litilsháttar magasár. Innihald í meltingarvegi var eðlilegt. Hófar voru eðlilegir í lögun, en eftir að hafa klofið alla hófana í tvennt sýndi skurðflötur skekkju og vefjaauka milli hófs og hófbeins á öllum fótum. Vefjaskoðun sýndi vægar breytingar í lifur, milti, nýrmahettum og nýrum, en greinilegar breytingar í hófkviku. Í lifur var vægur þroti í lifrarfrumum sem voru með finkornótt frymisnet (endoplasmic reticulum). Talsverður breytileiki var á stærð lifrarfruma og kjarna, og einstaka frumur voru tvíkjarna. Í lifraþrennum var mjög væg frumuiferð og litilsháttar útfelling var af vefjajárni. Í nýrmahettum sást fjölhreiðra blöðrumyndun í berkivefja, en vefjaauki og greinileg æðabólga (vasculitis) í merg. Í milti var aukin útfelling af vefjajárni (hemosiderín) og svæðisbundin aukning í viðkomu daufkýrminga. Í lungum sáust fáein, örsní svæði með íferð daufkýrminga kringum rauðleitt formlaust efni. Í hjartavöðva sást svæðisbundin hvítfrumuiferð. Í nýrum voru stöku blæðingar í merg. Engar breytingar sáust í brisi, heila og skjaldkirtli. Í hófkviku sást þykkun í bandvef næst hófbeini (axial) og hófvegg (abaxial). Í kvikuþynnum (lamellae) sást homlagstruflun (dyskeratosis) og dreifð tilvik af frumudaða (apoptosis) og margar frumuskiptingar (mitoses).

Niðurstaða:
Kvikubólga (laminitis).
Vægur lifrarkvilli.
Æðabólga í nýrmahettumerg.
Smáblæðingar í nýrnamerg.

Kvikubólga af því tagi sem fannst í þessu tilfalli er nokkuð sérkennandi fyrir hormónatengdri kvikubólgu (endocrinopathic laminitis) sem sést við viðvarandi of hátt insulínmagn í blóði (hyperinsulinemia).

VIÐAUKI II

Sýnaskrá

Hross	Sýnanr.	Auðkennisnr.	Aldur	Dags. sýnatöku	Hross	Sýnanr.	Auðkennisnr.	Aldur	Dags. sýnatöku
Spá frá Kúludalsá	1	IS1997235300	17	21.3.2014	Stjarna frá Kúludalsá	15	IS1999235301	15	11.7.2014
Vigdís frá Kúludalsá	2	IS2008235300	6	21.3.2014	Seifur frá Kúludalsá	16	IS1997135301	17	11.7.2014
Stjarna frá Kúludalsá	3	IS1999235301	15	21.3.2014	Skorri frá Kúludalsá	17	IS2001135303	13	11.7.2014
Ríma frá Reynisvatni	4	IS2000225163	14	30.4.2014	Spói frá Kúludalsá	18	IS1992135302	22	11.7.2014
Seifur frá Kúludalsá	5	IS1997135301	17	21.3.2014	Óskadís frá Kúludalsá	19	IS2000235303	14	11.7.2014
Sóldögg frá Kúludalsá	6	IS1998235304	16	21.3.2014	Bleikur frá Kúludalsá	20		9	1.7.2015
Ýrr frá Naustanesi	7	IS1997225069	17	30.4.2014	Spá frá Kúludalsá	21	IS1997235300	18	1.7.2015
Hæglát frá Naustanesi	8	IS1997225068	17	30.4.2014	Silfursteinn frá Kúludalsá	22	IS2007135300	8	1.7.2015
Skuld frá Naustanesi	9	IS1999225072	15	30.4.2014	Silfursteinn frá Kúludalsá	23	IS2007135300	8	22.7.2015
Óskadís frá Kúludalsá	10	IS2000235303	14	21.3.2014	Spá frá Kúludalsá	24	IS1997235300	18	22.7.2015
Bjargey frá Reynisvatni	11	IS2008225163	6	30.4.2014	Fengur frá Kúludalsá	25	IS2001135300	14	22.7.2015
Vakur frá Syðri-Hofdölum	12	IS1997158541	17	7.5.2014	Seifur frá Kúludalsá	26	IS1997135301	19	13.1.2016
Silfursteinn frá Kúludalsá	13	IS2007135300	7	11.7.2014	Stjarna frá Kúludalsá	27	IS1999235301	17	13.1.2016
Brúsi frá Neðra Skarði	14	IS2000135420	14	11.7.2014	Skorri frá Kúludalsá	28	IS2001135303	15	13.1.2016
					Sóldögg frá Kúludalsá	29	IS1998235304	18	13.1.2016

Tvenndarrannsóknin

Hross	Sýnanr.	s-Glúkósi_Kúludalsá mmól/L	s-Glúkósi_viðmið mmól/L	s-Insúlín_Kúludalsá mU/L	s-Insúlín_viðmið mU/l	b-HbA1c_Kúlu %
Hryssur f. 1997	1,7	4,4	4,2	4,3	0,5	3,8
Hestar f. 1997	5,12	5,0	4,8	4,2	0,9	3,9
Hryssur f. 1998	6,8	4,7	4,7	6,4	2,6	4,0
Hryssur f. 1999	3,9	4,9	4,4	8,1	2,8	3,6
Hryssur f. 2000	10,4	4,8	4,5	6,4	1,4	3,8
Hryssur f. 2008	2,11	4,4	4,0	1,2	0,5	4,0
Meðalgildi:		4,70	4,43	5,10	1,45	3,85

Hross	Sýnanr.	s-Kortisól_Kúludalsá nmól/L	s-Kortisól_viðmið nmól/L	s-frítt T4_Kúludalsá pmól/L	s-frítt T4_viðmið pmól/L	p-flúoríð_Kúlu ng/ml
Hryssur f. 1997	1,7	260	86	8,8	13,4	20
Hestar f. 1997	5,12	187	109	8,9	10,1	25
Hryssur f. 1998	6,8	161	52	3,8	10,0	22
Hryssur f. 1999	3,9	173	69	9,1	10,0	24
Hryssur f. 2000	10,4	141	46	5,5	20,3	35
Hryssur f. 2008	2,11	96	142	8,4	12,4	34
Meðalgildi:		170	84	7,42	12,70	26,67

Júlí 2014

Hross, blóðsýni tekin 11.7.2014	Sýnanr.	s-Glúkósi mmól/L	s-Insúlín mU/L	s-Þriglýseríð mmól/L	s-Kortisól nmól/L	s-frítt T4 pmól/L	Glu/ins hlutfall	p-Flúoríð ng/ml	Athugasemdir v. sýna frá 11.7.2014
Silfursteinn frá Kúludalsá	13							49	Veikur. Fékk stera, þess vegna var aðeins mælt flúoríð
Brúsi frá Neðra Skarði	14	4,0	6,8	1,5	162	8,3	0,59	49	
Stjarna frá Kúludalsá	15							45	Veik. Fékk stera, þess vegna var aðeins mælt flúoríð
Seifur frá Kúludalsá	16	5,6	11,5	6,3	230	6,0	0,49	25	
Skorri frá Kúludalsá	17	4,8	7,2	0,6	120	8,1	0,67	58	
Spói frá Kúludalsá	18	4,3	6,6	1,5	158	12,1	0,65		Flúoríðmæling mistókst
Óskadís frá Kúludalsá	19	4,3	16,2	1,0	197	5,2	0,27	48	
Meðalgildi:		4,6	9,7	2,2	173,4	7,9	0,53	45,7	
Viðmiðunargildi		4,0-4,8	0,5-2,8	0,2-0,9	46-142	10,0-20,3	1,57-8,40	16-35	

Júlí 2015

Hross, blóðsýni tekin í júlí 2015	Sýnanr.	s-Glúkósi mmól/L	s-Insúlín mU/L	s-Þriglýseríð mmól/L	s-Kortisól nmól/L	s-frítt T4 pmól/L	Glu/ins hlutfall	p-Flúoríð ng/ml	Athugasemdir
Bleikur, 1.7.2015	20	7,9	37,3	0,4	255	23,8	0,2	53	Felldur og krufinn á Keldum
Spá, 1.7.2015	21	4,6	6,5	0,9	297	13,7	0,7	13	
Spá, 22.7.2015	24	4,5	4,6	0,8	163	14,3	1,0	9	
Silfursteinn, 1.7.2015	22	4,5	3,9	0,6	228	13,2	1,2	9	
Silfursteinn, 22.7.2015	23	4,1	2,7	0,3	201	14,6	1,5	28	
Meðalgildi:		5,1	11,0	0,6	228,8	15,9	0,9	22,3	
Viðmiðunargildi		4,0-4,8	0,5-2,8	0,2-0,9	46-142	10,0-20,3	1,57-8,40	16-35	
Fengur, 22.7.2015	25	4,5	1,5	0,4	136	12,2	3,0	23	Heilbrigður

Janúar 2016

Hross, blóðsýni tekin 13.1.2016	Sýnanr.	s-Glúkósi mmól/L	s-Insúlín mU/L	-Þríglýserí mmól/L	s-Kortisól nmól/L	s-frítt T4 pmól/L	Glu/ins hlutfall	p-Flúoríð ng/ml	Athugasemdir
Seifur frá Kúludalsá	26	5,3	3,6	0,3	146		1,47	14	Veikur í byrjun jan.
Stjarna frá Kúludalsá	27	4,9	16,7	0,3	83		0,29	25	Veik í byrjun jan.
Skorri frá Kúludalsá	28	5,5	12,8	0,4	65		0,43	27	Veikur í byrjun jan.
Sóldögg frá Kúludalsá	29	4,3	8,5	0,4	157		0,51	20	Veik í byrjun jan.
Meðalgildi:		5,0	10,4	0,4	112,8		0,7	21,5	
Viðmiðunargildi		4,0-4,8	0,5-2,8	0,2-0,9	46-142	10,0-20,3	1,57-8,40	16-35	

VIÐAUKI III

Gögn með mynd 2

Uppruni	Kóði	Styrkur/ þurrefni				
Kúludalsá	A	870			F ppm	SEM
Kúludalsá	A	861	Kúludalsá	811	35,3	
Kúludalsá	A	926	Hvalfjarðarsveit	628	46,4	
Kúludalsá	A	567	Norðurland	203	22,8	
Kúludalsá	A	758	Hella	224	24,9	
Kúludalsá	A	800				
Kúludalsá	A	1070				
Kúludalsá	A	729				
Kúludalsá	A	830				
Kúludalsá	A	720				
Kúludalsá	A	795				
Kúludalsá	A	810				
Hvalfjarðarsveit	B	638				
Hvalfjarðarsveit	B	597				
Hvalfjarðarsveit	B	813				
Hvalfjarðarsveit	B	602				
Hvalfjarðarsveit	B	760				
Hvalfjarðarsveit	B	475				
Hvalfjarðarsveit	B	512				
Norðurland	C	235				
Norðurland	C	277				
Norðurland	C	180				
Norðurland	C	167				
Norðurland	C	157				
Hella	D	179				
Hella	D	163				
Hella	D	316				
Hella	D	421				
Hella	D	167				
Hella	D	155				
Hella	D	246				
Hella	D	232				
Hella	D	235				
Hella	D	197				
Hella	D	146				

Gögn með mynd 3

Uppruni	Kóði	Styrkur/ þurrefni				
Kúludalsá	A	1375			F ppm	SEM
Kúludalsá	A	1407		Kúludalsá	1514	31,5
Kúludalsá	A	1564		Norðurland	328	52,6
Kúludalsá	A	1394		Hella	402	48,5
Kúludalsá	A	1567				
Kúludalsá	A	1481				
Kúludalsá	A	1509				
Kúludalsá	A	1374				
Kúludalsá	A	1662				
Kúludalsá	A	1750				
Kúludalsá	A	1395				
Kúludalsá	A	1657				
Kúludalsá	A	1421				
Kúludalsá	A	1521				
Kúludalsá	A	1640				
Norðurland	B	479				
Norðurland	B	402				
Norðurland	B	118				
Norðurland	B	144				
Norðurland	B	543				
Norðurland	B	346				
Norðurland	B	288				
Norðurland	B	302				
Hella	C	308				
Hella	C	299				
Hella	C	525				
Hella	C	786				
Hella	C	262				
Hella	C	287				
Hella	C	521				
Hella	C	415				
Hella	C	435				
Hella	C	336				
Hella	C	247				

Gögn með mynd 4 og 5

Hross	Dags.	Sýnanr.	Glúkósi	Insúlín	Glu/Ins	Flúoríð
Spá frá Kúludalsá	21.3.2014	1	4,4	4,3	1,02	20
Stjarna frá Kúludalsá	21.3.2014	3	4,9	8,1	0,60	24
Seifur frá Kúludalsá	21.3.2014	5	5,0	4,2	1,19	25
Sóldögg frá Kúludalsá	21.3.2014	6	4,7	6,4	0,73	22
Óskadís frá Kúludalsá	21.3.2014	10	4,8	6,4	0,75	35
Brúsi frá Neðra Skarði	11.7.2014	14	4,0	6,8	0,59	49
Seifur frá Kúludalsá	11.7.2014	16	5,6	11,5	0,49	25
Skorri frá Kúludalsá	11.7.2014	17	4,8	7,2	0,67	58
Óskadís frá Kúludalsá	11.7.2014	19	4,3	16,2	0,27	48
Bleikur frá Kúludalsá	1.7.2015	20	7,9	37,3	0,21	53
Spá frá Kúludalsá	1.7.2015	21	4,6	6,5	0,71	13
Silfursteinn frá Kúludalsá	1.7.2015	22	4,5	3,9	1,15	9
Silfursteinn frá Kúludalsá	22.7.2015	23	4,1	2,7	1,52	28
Spá frá Kúludalsá	22.7.2015	24	4,5	4,6	0,98	9
Seifur frá Kúludalsá	13.1.2016	26	5,3	3,6	1,47	14
Stjarna frá Kúludalsá	13.1.2016	27	4,9	16,7	0,29	25
Skorri frá Kúludalsá	13.1.2016	28	5,5	12,8	0,43	27
Sóldögg frá Kúludalsá	13.1.2016	29	4,3	8,5	0,51	20