



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Kan stress orsaka sköldkörtelsjukdomen *Hypotyreos?*

Emma L Malmqvist

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2017  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

# Kan stress orsaka sköldkörtelsjukdomen *Hypotyreos*?

Emma L Malmqvist

Självständigt arbete i biologi 2017

## Sammandrag

Hypotyreos är en sjukdom som uppkommer då det finns ett underskott eller underproduktion av sköldkörtelhormon. Det är en sjukdom som kan vara svår att upptäcka då den ger väldigt diffusa symptom och kan felaktigt diagnostiseras som depression eller åldrande, beroende på i vilken ålder som sjukdomen uppkommer. Dock så är den lättbehandlad med det artificiella hormonet levotyroxin som imiterar tetrajodtyronin och har därför samma verkande effekt som det kroppsegna hormonet. Hypotyreos upptäcks lättast med ett blodprov där man mäter sköldkörtelhormonnivåerna och kan utifrån det konstatera eventuell sjukdom. Utbredningen av hypotyreos ligger ungefär mellan 0,2–5,3% av befolkningen i Europa och lite lägre i USA.

Sköldkörteln tillhör kroppens endokrina system, den är placerad i främre delen av halsen under struphuvudet och är en av de minsta körtlarna. Trots dess storlek är det en av de absolut viktigaste körtlarna vi har i kroppen. Sköldkörteln är ansvarig för många olika processer i kroppen, bland annat ämnesomsättningen men även tillväxt och utveckling av människokroppen. I sköldkörteln produceras de två viktiga hormonerna trijodtyronin och tetrajodtyronin, det sistnämnda är det hormonet som bildas i första hand. Trijodtyronin är den aktiva, avjoniserade, formen av sköldkörtelhormonet och det som faktiskt agerar i olika, framförallt, metaboliska processer. De här hormonerna är vitala för kroppens funktion då de fungerar som molekyllära budbärare i blodomloppet och påverkar många avlägsna målorgan och celler. Hormoner transporterar proteiner eller signaler till dess respektive receptorer. En annan av hormonernas viktiga uppgifter är att behålla jämvikten i blodet, den så kallade homeostasen, en förstörd homeostas kan orsaka problem för kroppen.

Grundämnet jod är mycket viktigt för hormonernas funktion. Det är en gemensam byggsten i de två hormontyperna. Att få i sig för lite jod kan medföra att hormonerna inte fungerar korrekt. Det är därför viktigt att äta föda som innehåller ämnet, framförallt salt med tillsatt jod. Ämnet absorberas upp i blodet från tarmkanalerna och därifrån transporteras det till sköldkörteln där det senare används för uppbyggnad av hormonerna.

Stress är ett tillstånd då homeostasen utsätts för yttre eller inre påfrestningar. Stressens effekt på sköldkörteln bestäms av olika faktorer, bland annat vilken typ av stressfaktor det handlar om och dess intensitet. Stressen påverkar många fysiologiska processer i kroppen, däribland endokrina systemet, immunsystemet och centrala nervsystemet. Forskning på sköldkörteln och dess funktion visar på att kronisk stress i slutändan kan sänka nivåerna av sköldkörtelhormon i kroppen. Stress kan också påverka den kognitiva funktionen i hjärnan, tillsammans med hypotyreos orsakar det en grav nedsättning i långtidsminnet. Detta har forskning visat efter djurförsök på råttor.

Slutsatsen att stress är en direkt orsak till hypotyreos kan troligtvis inte dras. Det har visat sig vara en trolig beroende faktor till att sjukdomen uppstår tillsammans med andra sjukdomar eller nedsättningar som personen redan lider av. Det vill säga att stress i sig inte orsakar hypotyreos, men det kan vara en bidragande faktor till uppkomsten av sjukdomen.

## Inledning

I kroppen finns ett organsystem, som med ett samlingsnamn kallas för *endokrina systemet*. Endokrina systemet innefattar alla organ och celler som antingen tillverkar hormoner eller svarar på hormonstimuli (Chrousos 2007). Sköldkörteln tillhör endokrina systemet och är den minsta körteln som finns i kroppen, men det är också en av de viktigaste (pmhdev 2015). Sköldkörteln producerar de tre olika hormonerna trijodtyronin, tetrajodtyronin (tyroxin) och kalcitonin som för kroppen är vitala för olika metaboliska processer, men också för tillväxt och mognad. En normalt fungerande sköldkörtel ska producera hormon så att det alltid finns tillgängligt i blodet och kunna användas där det behövs (Cooper & Ladenson 2017).

Om sköldkörteln producerar för lite hormon kallas det att den är underaktiv och kommer då leda till en sjukdom som heter *hypotyreos* (Chaker *et al.* 2017). Hypotyreos är inte en dödlig sjukdom om den upptäcks i tid, utan det går att behandla den med det artificiella hormonet levotyroxin (Schelin 2017). Om man är drabbad av hypotyreos är bland annat några av symptomen trötthet, låg puls och depression. Felaktig medicinering med antidepressiva läkemedel har gjorts vid en del tillfällen när man inte har testat för just sköldkörtelhormonnivåerna (T-hormonnivåerna) i blodprovet (pmhdev 2015).

Forskning har visat att stress påverkar många olika fysiologiska processer i kroppen. Bland annat påverkas nerv- och immunsystemet av långvarig stress (Olivares *et al.* 2012). Därför kan man tänka att hypotyreos orsakad av stress inte verkar helt otroligt, då endokrina systemet i slutändan också kan påverkas av stress. Det här arbetet kommer att behandla vad stress är och om det kan orsaka sjukdomen hypotyreos. Vikten av informationen ligger vid sköldkörteln och dess funktion, samt vad hypotyreos är för att kunna förstå stressens effekt på både kroppen och sköldkörteln.

## Endokrina systemet

Endokrina systemet är ett samlingsnamn för det organsystem som innefattar alla celler och organ som svarar på eller tillverkar hormoner. Celler kommunicerar med varandra genom molekylära budbärare, hormoner, via endokrina systemet. Via forskning har man kunnat definiera endokrina funktioner till de olika områdena parakrina, autokrina, juxtakrina och intrakrina funktioner vilket är olika typer av cellsignalering. Det klassiska endokrina systemet blev utvidgat till varje organ och cell i kroppen (Chrousos 2007). Endokrina systemet utför sina uppgifter genom en mängd olika körtlar, vilka är små organ, i kroppen. Körtlarna är mycket små men väldigt viktiga för andra organ som producerar, förvarar eller utsöndrar hormon. Ett urval av dessa körtlar är bland annat hypotalamus, äggstockarna och sköldkörteln. Dessa körtlar producerar många olika typer av hormoner som framkallar ett specifikt svar i andra celler eller i annan vävnad. Hormonerna transporteras i blodomloppet och likt nervsystemet är det en av de viktigaste kommunikatorerna som finns i kroppen. Endokrina systemet är viktigt för reglering av olika interna processer och system. Det är bland annat med och reglerar tillväxt och utveckling, homeostas – jämvikt i blodet, även metabolism och reproduktion (Sargis 2016).

## Sköldkörteln

Sköldkörteln (latin: *glandula thyreoidea*) tillhör det endokrina systemet och är en av kroppens viktigaste körtlar. I sköldkörteln produceras hormoner, dessa hormoner är vitala för metaboliska processer i kroppen (pmhdev 2015). Sköldkörtelns viktigaste uppgift är att kontrollera att det alltid finns en tillräcklig mängd hormoner i kroppens blodomlopp. Tetrajodtyronin (kallas också tyroxin, T4) kommer att finnas i en större mängd och

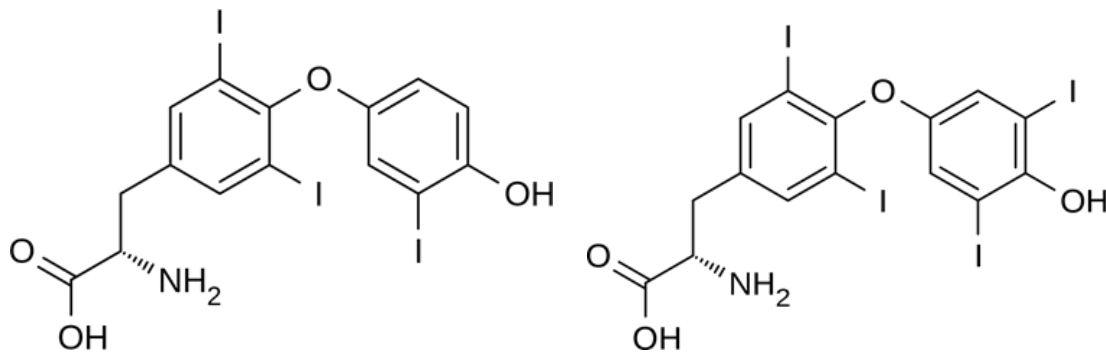
trijodtyronin (T3) finns i en mindre mängd (Cooper & Ladenson 2017).

Sköldkörteln är placerad i främre delen av halsen, under struphuvudet och består av två lobor som sitter ihop med en tunn sköldkörtelvävnad (Sargis 2015). Vävnaden i sköldkörteln består av tunna skikt bindväv som i sig består av lobulus, dessa lobulus innehåller vesiklar som förvarar sköldkörtelhormonerna i droppar (pmhdev 2015).

### Sköldkörtelhormon

Tidigare trodde man att hormoner var begränsade ämnen som producerades av multicellulära organ - körtlar - som cirkulerade i blodet och släppte ut hormonerna där de kunde arbeta på avlägsna målorgan. På senare tid har man ändrat definitionen av hormoner, de definieras numera som intercellulära budbärare som transporterar proteiner eller signaler till kroppens olika målorgan och celler (Chrousos 2007).

I sköldkörteln produceras det tre olika typerna av hormon: T3, T4 och kalcitonin. T3 och T4 räknas som de egentliga sköldkörtelhormonerna som produceras i sköldkörtelns epitelceller. Dessa två hormon innehåller båda grundämnet jod, vilket är essentiellt för funktion och uppbyggnad av hormonerna. T3 består av tre stycken jod och T4 består av fyra stycken jod, därav namnen (figur 1). Jod är ett spårämne, vilket betyder att det inte förekommer naturligt i kroppen. Ämnet kommer bara finnas tillgängligt under en begränsad tid, vilket medför att jod måste absorberas via tarmkanalerna upp i blodet från födan för att sedan kunna användas vid uppbyggnad av hormonerna. Med en normalt fungerande sköldkörtel kommer alltid en tillräcklig mängd med T3 och T4 finnas tillgängligt i blodet för att arbeta med de olika metaboliska processerna i kroppens organ och celler, men också för att de är kritiska för att behålla homeostasen i blodet (Chrousos 2007, pmhdev 2015).



Figur 1. Strukturformler som visar skillnaden mellan de två olika sköldkörtelhormonerna, T3 till vänster och T4 till höger [Brenton 2014]. (T3: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Liothyronine2DCSD.svg>; T4: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Levothyroxine2DCSD.svg>)

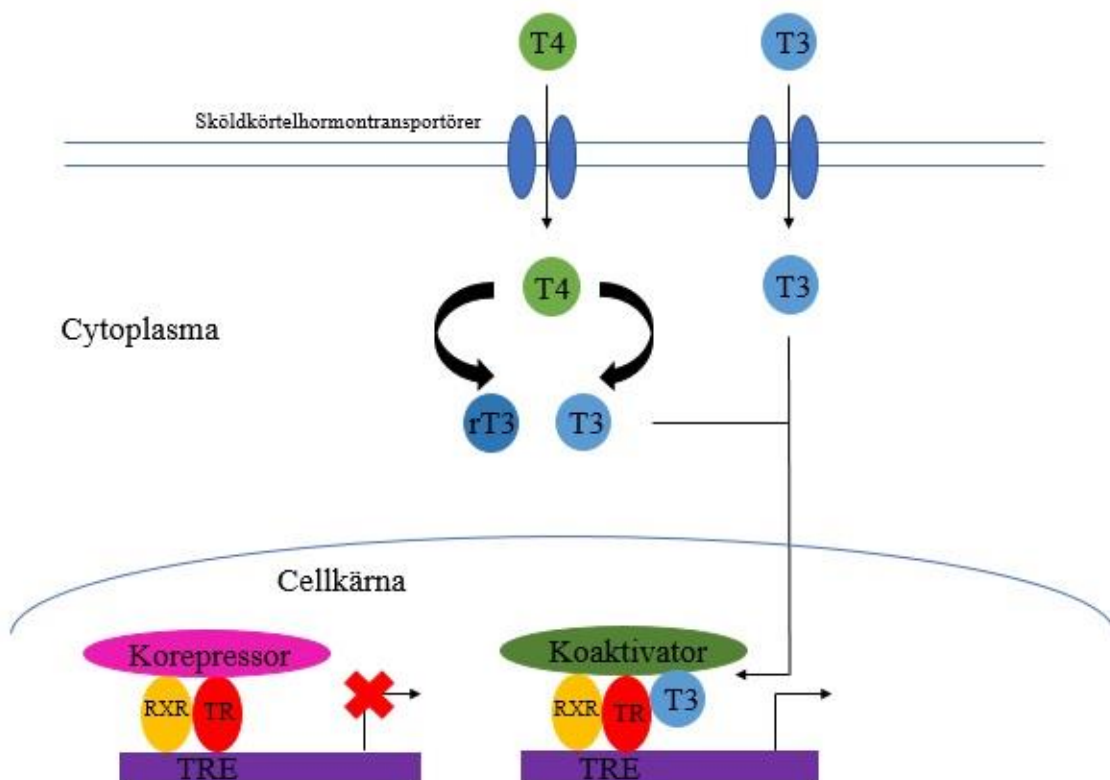
T3 och T4 är sköldkörtelspecifika hormon, vilket betyder att de endast produceras av sköldkörteln. I första hand bildas prohormonet T4 och utifrån det kommer T3 att skapas. Med prohormon menas alltså att T4 är det enda hormonet som faktiskt bildas i sköldkörteln. En källa menar på att T4 avjoniseras utanför sköldkörteln och bildar T3 (Flamant *et al.* 2006), medan en annan källa säger att T3 bildas vid aktivering av prohormonet. T3 räknas då som den aktiva formen av T-hormonet (Brent 2012).

Hormonerna är bundna till transportproteiner i blodet, när de sedan behövs för de metaboliska processerna kommer de transporteras till målorganet och frisläppas för aktivering. När hormonerna börjar verka, kommer den basala metaboliska hastigheten att öka eftersom

kroppens olika celler börjar jobba hårdare och kommer kräva mer energi. Det här betyder bland annat att kroppstemperaturen kommer öka, hjärtat slår snabbare och pulsen ökar, födan kommer också gå åt snabbare eftersom energin som lagras i levern och musklerna kommer börja brytas ned (pmhdev 2015). Behandling med T3 och T4 hormoner har många potentiellt bra effekter i kroppen, det kan till exempel leda till sänkning av kolesterolnivåer. Dock har ett överskott av T3 en sämre effekt på kroppen och kan leda till ben- och muskelförlust, det kan också ha förödande konsekvenser som leder till takykardi, mycket hög puls, vilket i sin tur kan leda till förmaksarytmi. De här sämre konsekvenserna för användning av T3-hormon väger upp de bra effekterna vilket gör att behandling med hormonet inte är aktuellt (Davis *et al.* 2005).

Tidigare har det varit svårt att dokumentera exakt hur sköldkörtelns signalering fungerar, under senare tid så har man via kliniska observationer försökt bilda sig en uppfattning kring detta. Felsignalerar sköldkörteln sina hormon så kan hormonresistens uppkomma, vilket i sig kan medföra en mängd olika sjukdomsbetingelser. Några av dessa sjukdomsbetingelser är bland annat olika typer av cancer, grav mental retardation och viktuppgång (Brent 2012).

Som nämnt tidigare så reglerar sköldkörtelhormon många olika viktiga processer i kroppen, både transport av proteiner och signaler samt metabolism, detta efter aktivering av T4 till T3. Signaleringsvägen är komplex och mycket reglerad med hjälp av cell- och vävnadsspecifika sköldkörtelhormontransportörer. Vidare är signalerna från sköldkörteln även inblandade i ett antal andra signalvägar (Brent 2012).



Figur 2. Nukleära funktionen av sköldkörtelhormon, återskapad enligt Brent (2012). Här visas sköldkörtelhormontransport in i cellen. T3 och T4 transporteras in genom specifika transportörer i cellmembranet för att sedan transporteras in i cellkärnan. T4 måste avjoniseras innan transport in i cellkärnan kan ske. Sitter en koaktivator på receptorerna TR och RXR, kan T3 binda. Korepressorn hindrar detta.

I figur 2 visas sköldkörtelhormontransporten in i cellen. Både T4 och T3 kan transporteras in i cellen, dock kommer T4 inte att kunna binda till sköldkörtelhormonresponselementet (eng: thyroid hormone response element, TRE). Det måste avjoniseras till den aktiva formen först, detta kommer ske i cytoplasman för att sedan transporteras in i cellkärnan. Här finns två fall för hormonet: T3 kan binda om det är en koaktivator bunden till TRE, där även sköldkörtelhormonreceptorn (TR) och en nukleär Retinoid X-receptor (RXR) är bundna. TRE aktiveras då och kan i sin tur aktivera genen för den specifika funktionen, vilket är beroende av i vilken typ av vävnad detta sker. I andra fallet kan en korepressor sitta bundet till TRE, med denna repressor bunden kan inte T3 binda och TRE kommer följaktligen inte att aktiveras. (Brent 2012)

## Hypotyreos

Det kan ibland hända att sköldkörteln inte fungerar normalt. En sköldkörtel som överproducerar hormon leder till sjukdomen *hypertyreos*, till skillnad från en underproduktiv sköldkörtel som orsakar sjukdomen *hypotyreos*. Ordet ”hypo” är ett låneord från grekiskan och betyder ”under”, likväl är ”hyper” i den här bemärkelsen också ett grekiskt låneord och betyder ”över”. Hypotyreos hänvisar alltså till det vanliga patologiska tillståndet där det finns ett underskott av sköldkörtelhormon (Chaker *et al.* 2017). Symptomen för att man är drabbad av hypotyreos är mycket diffusa och kan därför vara svåra att upptäcka. Ett urval av symptom är bland annat viktuppgång, trötthet, koncentrationssvårigheter och ibland också depression. Hypotyreos med depressionssymptom felbehandlas ibland med antidepressiva läkemedel eftersom man inte i blodprovet testat för T-hormonnivåerna (pmhdev 2015). Sjukdomen kan dock presentera sig på olika sätt beroende på ålder och kön (Chaker *et al.* 2017).

Hypotyreos är en mycket vanligt förekommande sjukdom som är lätt att diagnostisera och behandla när den upptäcks, men upptäcks den inte i tid kan det leda till allvarliga hälsoproblem och i värsta fall kan den senare ha dödlig utgång. Trots att det är en vanlig sjukdom kan det vara svårt att upptäcka om man är drabbad av en sköldkörtelsjukdom, då det ger de tidigare nämnda diffusa symptomen. Hos äldre som drabbas av sjukdomen kan symptomen av en underaktiv sköldkörtel ibland bara tolkas som ett tecken på åldrande (pmhdev 2015). Sjukdomen definieras som övervägande biokemisk då den presenterar sig olika rent kliniskt sett. Hypotyreos uttrycks olika hos patienter och den har egentligen inga generella symptom. Sjukdomen är dock mycket vanligare hos patienter som redan är drabbade av en autoimmun sjukdom, till exempel diabetes typ 1. Hypotyreos kan uppstå som en del av olika autoimmuna endokrinopatier, sjukdomsmanifestationer som drabbar endokrina systemet. Individer som har Downs- eller Turners syndrom har en ökad risk att få hypotyreos. Det här kan man ställa i kontrast med personer som dricker alkohol i måttliga mängder eller röker tobak, då en populationsstudie i Danmark (1997-2001) visade på att den gruppen löper lägre risk att bli drabbad av autoimmun hypotyreos (Carlé *et al.* 2012, Chaker *et al.* 2017).

Det kliniska syndromet av hypotyreos beskrevs först av Gull 1874, på den tiden trodde man att det var ett ”allt eller inget”-fenomen. På senare år har man dock kunnat mer precis diagnostisera hypotyreos då det finns mycket bättre teknik nu för tiden och man kan förstå sig på många fler aspekter av sjukdomen. Enligt Evered *et al.* (1973) har man funnit att det finns olika grader av hypotyreos. Där gjordes en populationsstudie då patienter delades in i olika grupper beroende på vilken typ av hypotyreos de var drabbade av: (1) Uppenbar hypotyreos, patienter som hade de ”typiska” symptomen av sjukdomen med en hög grad av sköldkörtelfel. (2) Mild hypotyreos, patienter som hade milda symptom av sjukdomen och efter undersökning kom man fram till att de hade en mildare form av sköldkörtelfel. (3) Subklinisk

hypotyreos, där inga symptom fanns hos patienterna och till sist: (4) Autoimmun sköldkörtelsjukdom utan yttre störning av sköldkörteln. Det vill säga att sjukdomen har ärvts från någon av föräldrarna (Evered *et al.* 1973). Den här typen av modell för indelning av sjukdomen verkar vara det som används även idag för diagnostisering. Dock har forskning från 2015 visat att man nu, utgående från Evered *et al.* (1973) och deras fynd, istället delar upp hypotyreos i fyra olika grader istället för kategorier (Wiersinga 2015).

Utbredningen av hypotyreos kan vara lite svår att analysera. Enligt Chaker *et al.* (2017) är det ungefär 0,3–3,7% av befolkningen i USA och motsvarande 0,2–5,3% i Europa som är drabbade, beroende på vilken definition som används. I Sverige är antalet drabbade ungefär 4,4% av hela befolkningen, vilket motsvarar 440 000 personer. Dock tros mörkertalet vara stort och antalet drabbade är antagligen många fler (Sköldkörtelförbundet 2018). En faktor som påverkar hur vanligt förekommande sjukdomen är i olika länder, är tillgången på jod (Chaker *et al.* 2017).

### *Medicinering*

Behandling av hypotyreos görs oftast med läkemedlet Levaxin som innehåller det konstgjorda hormonet levotyroxin, som imiterar hormonet T4 och har samma funktion. Det finns även hormonet liotyronin, vilket liknar hormonet T3 som kan användas. Liotyronin används ibland när man behöver snabbmedicinering och under utredningar hos patienter man misstänker har sjukdomen. Även detta är ett artificiellt hormon. Medicineringen brukar börja med en lägre dos, men det är helt beroende på hur mycket eller lite hormon som redan finns i kroppen. För att veta att behandling med rätt dos sker, är täta läkarkontroller viktiga för att hela tiden undersöka att hormonnivåerna i kroppen är korrekta. Ändras dosen kan det också ta tid för kroppen att vänja sig vid hormonerna, vilket medför att det går långsamt för symptomen att försvinna (Schelin 2017). Hypotyreos är oftast en kronisk sjukdom men går att behandla, det är dock svårt att ordinera exakt dos. Detta betyder att man får prova sig fram till vad som fungerar för varje individ, men generellt ligger det mellan 1,5 µg/kg kroppsvikt - 1,8 µg/kg kroppsvikt (Chaker *et al.* 2017).

## **Stress**

Stress definieras som ett tillstånd då den så kallade homeostasen, jämvikten, i kroppen utsätts för påfrestningar. Det kan handla om antingen yttre eller inre skadliga påfrestningar som kroppen utsätts för, även kallat stressfaktorer (Chrousos 2007). Det blir en obalans i blodet vid stress då adrenalinnivåerna ökar som ett svar på dessa olika stressfaktorer, vilket i sin tur indikerar på att stressen i sig kan aktivera flera katekolaminerga neuroner (eng: catecholaminergic neurons) i hjärnan. Det här skulle då kunna betyda att homeostasen i blodet blir så påfrestad att det är svårt att återgå till normal jämvikt igen (Finlay *et al.* 1995). Hormonerna hjälper dock hela tiden till för att behålla jämvikten i blodet. Homeostasen blir hela tiden återupprättad av en komplex repertoar av fysiologiska och beteendemässiga adaptiva reaktioner hos organismen (Chrousos 2007).

För att få ytterligare insikt i sköldkörtelns status i beteendesjukdomar har många modeller av stress använts för att bedöma sköldkörtelfunktion. Många av dessa tester görs på olika typer av möss eller råttor för att få fram data kring sköldkörteln. Dock har informationen man fått fram från dessa tester varit motsägelsefulla, då effekten av stress på sköldkörteln är komplex. Effekten av stress på sköldkörteln beror på stressfaktorn, varaktigheten, intensiteten och förutsägelsen. Även vilken biologisk vätska, till exempel blod eller urin, det handlar om och under vilken tid man har tagit proverna, samt vilken typ av djur som använts i experimentet

(Olivares *et al.* 2012). Forskningen kring detta har funnit att nivåerna av perifera sköldkörtelhormon har minskat, ökat eller varit oförändrad (Hohtari *et al.* 1987, Opstad 1994, Baumgartner *et al.* 1988) efter fysisk eller psykisk stress i människor. Man har även fått ut motsägelsefulla data vid experiment i olika stress-modeller, då till exempel immobiliseringsstress har visat på både en ökning och minskning av T3 och T4 nivåerna i blodet (Olivares *et al.* 2012).

Ny forskning kring sköldkörteln och dess funktion av hormoner visar på att T3 och T4 nivåerna i kroppen ändras som ett svar på kronisk stress. Man har utsatt olika råttstammar för olika stressfaktorer för att undersöka hur nivåerna av sköldkörtelhormonerna ändras i blodet. I vissa experiment har man då funnit att stress minskar den kognitiva funktionen i hjärnan, dock inte på samma nivå som stress och hypotyreos tillsammans (Gerges *et al.* 2004).

Stress påverkar många fysiologiska processer i kroppen; endokrina- och immunsystemet och centrala nervsystemet men även kardiovaskulär respons. Att utsättas för stress under en längre tid kommer störa den vanliga regleringen av neuroendokrina funktioner i kroppen. Effekten av stress på sköldkörteln är dock svår att definiera, eftersom det beror på många olika faktorer. Men de största faktorerna verkar ändå vara; varaktigheten och intensiteten av stressen, även vilken typ av stress som det handlar om (Olivares *et al.* 2012).

## Diskussion

Mycket forskning och många experiment har gjorts på hypotyreos under de senaste 50 åren. Bland annat ett experiment som gjordes av Evered *et al.* (1973) där man antog innan början av testet att det fanns fyra olika typer av hypotyreos. Resultatet av sagda experiment visade på just detta, det finns minst fyra stycken olika kliniska typer av hypotyreos som antingen uppstår med ålder eller att man föds med åkomman, därför tas det numera alltid blodprov på den nyfödda för att mäta T-hormonnivåerna. Ingen nyare forskning motsäger Evered *et al.* (1973) och deras fynd, dock anser Wiersinga (2015) som utgår från Evered *et al.* och deras forskning att man nuförtiden skulle kunna dela in sjukdomen i olika typer av grader istället för kategorier. Vilket ger stöd åt hypotesen att det endast finns fyra olika typer av hypotyreos. Med den här informationen i åtanke verkar det inte alls konstigt att det är svårt att hitta rätt nivå på medicinering mot hypotyreos, då det verkar finnas flera typer. Källan angående detta menade på att man doserar någonstans mellan 1,5–1,8 µg levotyroxin/kg kroppsvikt, men det här kan också bli ett problem om patienten är överviktig. Eller vilken av typerna patienten är drabbad av då det kan tänkas att sjukdomen inte påverkar alla drabbade likadant, vilket kan göra det svårt att få rätt dosering av hormonet. Därför tillverkas det olika doser av medicinen, läkemedelsföretaget Takeda som tillverkar Levaxin i Sverige gör medicinen i doser som varierar från 25 - 200 µg/tablett (FASS 2017).

Som nämnt tidigare är symptomen för att man är drabbad av hypotyreos väldigt diffusa och kan därför vara svåra att tolka. Från litteraturen framgår att det är lätt att man går med hypotyreos under en längre tid utan att egentligen tänka på symptomen. Då de inte ger vad man skulle kunna kalla ”riktiga” sjukdomssymptom. Med diffusa symptom menas alltså till exempel trötthet, viktuppgång, koncentrationssvårigheter, låg puls och ibland också depression. Det kan tänkas vara svårare att upptäcka sjukdomen om man är i 20 till 30-årsåldern, då det skulle kunna bero på mycket som händer i familjelivet eller att jobbet tröttrar ut en. Är man i 50 till 60-årsåldern kan dessa symptom också bara tolkas som åldrande. Därför är det viktigt att man reflekterar över hur man brukar må och hur ens kropp fungerar så man vet när det inte står rätt till.



Det finns egentligen inget sätt att hindra hypotyreos från att uppstå. Men enligt Schelin (2017) på Sjukvårdsupplysningen är det bästa man kan göra är att se till att få i sig mat som innehåller salt med jod. Jod är ett av de viktigaste ämnena för hormonernas uppbyggnad och funktion. Får man inte i sig tillräckligt med jod kan sköldkörteln svälla och på det sättet förhindras att tillverka hormonerna.

Tanken med litteratursöket var att hitta källor där man har gjort experiment, där det framkommer om hypotyreos faktiskt kan orsakas av stress. Vissa forskare har kommit fram till att långvarig stress påverkar bland annat endokrina systemet. Då endokrina systemet är så viktigt för kroppens funktion verkar det inte helt otroligt att specifikt sköldkörteln ska kunna ta skada av stressen. Det verkar alltså inte behöva handla om kronisk stress, utan det kan innebära stress under en längre period som kan påverka kroppen negativt. Vad man menar med kronisk stress är alltså att patienten, eller att man vid djurförsöken, hela tiden utsätts för olika stressfaktorer. Vid djurförsöken har man utsatt råttor för olika typer av stressfaktorer vid jämna mellanrum. Det handlar oftast om att de blir utsatta för fotchock. Då placerar man råttan i en mindre typ av låda, där det går elektroder i golvet som man skickar elektriska impulser genom för att stressa upp råttan. Generellt så blir råttan rädd och immobiliserad av detta, det vill säga att den står stilla ett tag innan den rör på sig igen. Efter en stund så skickar man en ny elektrisk impuls i golvet och samma sak händer igen. Det är vad man skulle kunna definiera som kronisk stress, en typ av stressfaktor som hela tiden återkommer som patienten inte kan hantera själv. I experimentet visade det sig att den socialt inducerade stressen gav råttorna symptom av att vara drabbade av hypotyreos (Olivares *et al.* 2012). I experimentet kom forskarna fram till att vid just den här typen av inducerad stress, alltså socialt, så kunde hypotyreosen dämpas med antidepressiva läkemedel i råttorna. Då hypotyreosen gav depressionsliknande symptom.

Det här är en intressant aspekt att ha med, eftersom ett av symptomen av hypotyreos är just depression när det kommer till människor som är berörda av sjukdomen. Dock har det inte funnits någon forskning kring att intag av antidepressiva läkemedel hos människan ska kunna dämpa sjukdomen som det verkar ha fungerat i experimentet Olivares *et al.* (2012) utförde på råttor. Tvärtom har man uppmärksammat att hypotyreos ibland felmedicineras på grund av symptomen. Att patienten får antidepressiva läkemedel då man tror att det är en depression det handlar om och inte en sköldkörtelnedsättning. Därför är det mycket viktigt att uppsöka läkare om man tror att man kan vara drabbad av hypotyreos, väntar man för länge med att uppsöka läkare kan mer kritiska konsekvenser uppstå i kroppen på grund av den icke fungerande sköldkörteln. Detta på grund av att sköldkörteln är så viktig för kroppens normala funktion. Ämnesomsättningen kan påverkas mycket vilket betyder att kroppen inte kan ta hand om födan på rätt sätt, vilket i sin tur kan leda till viktuppgång. Hypotyreos kan också påverka hjärtat, vilket ger en lägre puls och på så sätt kan sakta ner blodcirkulationen. Eftersom hormonerna är beroende av blodcirkulationen för att nå sina målorgan, målceller eller målvävnader verkar det inte helt otroligt att det också kan påverka hur snabbt signalerna går fram. På det här sättet skulle alltså andra viktiga processer i kroppen påverkas av en långsammare blodcirkulation.

En annan intressant aspekt att ha med är andelen drabbade i Sverige. Enligt Sköldkörtelförbundets hemsida så är det ungefär 440 000 drabbade, vilket utgör cirka 4,4% av Sveriges befolkning. Man antar att mörkertalet är stort och tror att det finns många fler drabbade som inte har vetskap om det. Vilket kan ställas i kontrast med hur många drabbade det är i USA och generellt i Europa. Resultaten från andra källor var svårtolkade då de

presenterade data i de olika grupperna av hypotyreos. Därför valdes det att endast ta med vad Chaker *et al* (2017) hade med i sin rapport, då de antagligen tagit ett medelvärde av procenten och har förmodligen generaliserat hypotyreos som en sjukdom utan faktorn att det finns fyra olika typer. Den fakta som tidigare nämnda artikel byggs på har gjort populationsstudier där de har undersökt förekomsten av sjukdomen under olika årtal i både USA och Europa i olika omgångar. Där kan man se att antalet drabbade av hypotyreos både ökar och minskar mellan kontinenterna under de olika testomgångarna.

Hormonerna har en viktig roll när det kommer till att bevara homeostasen i blodet. Homeostasen påverkas hela tiden av inre och yttre påfrestningar och stress leder till ökade adrenalinnivåer i kroppen som då kan påverka jämvikten. På det här sättet verkar sköldkörtelhormonnivåerna kunna sjunka om de utsätts för alldeles för mycket adrenalinpåslag och då kunna förstöra jämvikten. Endokrina systemet är dock mycket avancerat och kunna återställa sig självt, då det hela tiden kan integrera sin effekt för att justera homeostasen för att på så sätt kunna öka chanserna för både sin egen och artens överlevnad.

Hur påverkar då stress sköldkörteln? Forskningen visar att stress påverkar några av de viktigaste fysiologiska processerna i kroppen, varav en av dem är sköldkörtelhormontillverkning. Forskning har gjorts på sköldkörtelhormonnivåerna i kroppen, efter att denna har utsatts för stress vilket visar att stress resulterar i lägre nivåer av T3 och T4 i blodet. Effekten av stress på sköldkörteln är dock svårdefinierad, för precis som mycket annat beror effekten av stressen på olika faktorer. Det är mer troligt att hypotyreos orsakas av stress om det är en hög intensitet och att stressen är långvarig, men det beror också på vilken typ av stress det handlar om. Att utsättas för stress under en längre tid kan påverka sköldkörteln negativt, så långt att endokrina systemet sätts ur vissa funktioner. Men att stress på egen hand ska kunna orsaka hypotyreos verkar osannolikt, då beror det förmodligen på andra faktorer som tillsammans med stress sätter sköldkörteln ur spel.

Både hypotyreos och stress kan påverka kognitiva funktioner hos patienter, exempel på kognitiva funktioner är minne och tids- och rumsuppfattning. Ett experiment som gjordes av Gerges *et al.* (2004) där man använde sig av en radial arm-vattenlabyrint (eng: novel radial arm water maze – RAWM) var testobjekten möss. I en RAWM finns det en plattform som mössen ska ta sig till efter de har blivit inducerade, i det här fallet, med hypotyreos eller en stressfaktor. Man använde sig av RAWM för att mäta mössens kognitiva funktioner och även rumsuppfattning. De får först simma runt opåverkade av någonting och använda sig av riktmärken i rummet för att lära sig hitta till plattformen. Experimentet visade att möss som endast hade blivit utsatt för kronisk stress eller hade hypotyreos fick en mildare grad av försämring i rumsuppfattning. Till skillnad från de mössen som hade kombinationen av både hypotyreos och var utsatta för kronisk stress hade en mycket högre försämring i långtidsminnet. Data från det här experimentet indikerade alltså på att kombinationen av de två gav en mycket försämrad funktion i hippocampus än om testobjekten endast var utsatt för en av de två. (Gerges *et al.* 2004)

I experimentet som Olivares *et al.* gjorde 2012 så utsatte de olika grupper av möss för social stress, detta för att det skulle likna den typen av stress som människor utstår mest. De använde då två arter av möss, i vilken arterna var främmande för varandra men de skulle fortfarande tillhöra samma djurgrupp. I det här experimentet valde forskarna inte bara att titta på ifall stressen kunde orsaka hypotyreos utan de tog prover för hormonnivåer i blodet och även sackarosnivåerna. Men eftersom det mest intressanta här är att veta hur det ligger till med

stressinducerad hypotyreos, kom det fram att visst orsakades hypotyreos av stressen. Dock visade det sig att viktiga förändringar skedde som liknade stress-inducerat beteende, vilket i sin tur gav symptom som liknar de för hypotyreos. Men dessa symptom försvann och en normal sköldkörtelstatus hade spontant återetablerats senare i de här stressade mössen. Vilket då kan tolkas som att den tillfälliga hypotyreosen troligtvis inte var ett svar på stressen, utan det uppstod på grund av någon annan bidragande faktor som inte framgår i artikeln.

En annan artikel undersökte tobaksrökning och hur det hänger ihop med hypotyreos. Precis som nämnt tidigare under avsnittet *Hypotyreos*, gjordes en populationsstudie på män och kvinnor under perioden augusti 1995 - juni 1997. I studien kunde man visa att bland kvinnorna var tyrotropinnivån lägre hos de som är nuvarande rökare och högre hos de som tidigare har rökt. Det här har egentligen ingenting med stressinducerad hypotyreos att göra men det är en intressant faktor att ha med för en ökad förståelse i vad som kan orsaka sjukdomen. Däremot är detta inte en av orsakerna till att sjukdomen uppstår. Från källan (Olivares *et al.* 2012) framgår det att rökning skulle kunna motverka hypotyreos, men i själva verket menar de nog att man inte har funnit att rökning är en av orsakerna till att hypotyreos uppstår.

Sammanfattningsvis visar den här litteraturstudien att man inte direkt kan påvisa att stress i sig kan orsaka hypotyreos. Det kan dock vara en bidragande faktor till att sjukdomen uppkommer. Oftast krävs det någon annan typ av autoimmun sjukdom då immunförsvaret attackerar kroppsegna celler för att hindra sköldkörtelns funktion och på så sätt orsaka hypotyreos. Det kan också handla om en kombination av stress och annan medicin som personen äter. Trots att stress kan vara en bidragande faktor till uppkomsten av hypotyreos verkar de alltså inte vara direkt kopplade till varandra.

## Tack

Björn Brunström för snabbt svar vid mejlkontakt vid hjälp med att hitta källor. Även ett tack till Therese Larsson och Gustav Thurell för bra återkoppling på vad som kunde förbättras under skrivandets gång. Också ett tack till Anna Rosling för stöd och handledning med mina källor. Vill även tillägna ett tack till mina föräldrar, Mats Larsson och Elisabeth Malmqvist, för att de korrekturläst uppsatsen och hjälpt mig med att få till ett bra, flytande språk i texten.

## Referenser

- Baumgartner A, Gräf K-J, Kürten I, Meinhold H. 1988. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: Parts 1–4: Part 4: TRH tests, thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine determinations in medical students during a major examination. *Psychiatry Research* **24**: 316–332.
- Brent GA. 2012. Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation* **122**: 3035–3043.
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, Jørgensen T, Laurberg P. 2012. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case–control study. *European Journal of Endocrinology* **167**: 483–490.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. 2017. Hypothyroidism. *The Lancet* **390**: 1550–1562.
- Chrousos GP. 2007. Organization and Integration of the Endocrine System. *Sleep medicine clinics* **2**: 125–145.

- Cooper DS, Ladenson PW. 2017. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology
- Davis PJ, Davis FB, Cody V. 2005. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **16**: 429–435.
- Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. 1973. Grades of Hypothyroidism. *British Medical Journal* **1**: 657–662.
- Finlay JM, Zigmond MJ, Abercrombie ED. 1995. Increased dopamine and norepinephrine release in medial prefrontal cortex induced by acute and chronic stress: Effects of diazepam. *Neuroscience* **64**: 619–628.
- Flamant F, Baxter JD, Forrest D, Refetoff S, Samuels H, Scanlan TS, Vennström B, Samarut J. 2006. International Union of Pharmacology. LIX. The Pharmacology and Classification of the Nuclear Receptor Superfamily: Thyroid Hormone Receptors. *Pharmacological Reviews* **58**: 705–711.
- Gerges NZ, Alzoubi KH, Park CR, Diamond DM, Alkadhi KA. 2004. Adverse effect of the combination of hypothyroidism and chronic psychosocial stress on hippocampus-dependent memory in rats. *Behavioural Brain Research* **155**: 77–84.
- Hohtari H, Pakarinen A, Kauppila A. 1987. Serum concentrations of thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine and thyroxine binding globulin in female endurance runners and joggers. *Acta Endocrinologica* **114**: 41–46.
- Olivares EL, Silva-Almeida C, Pestana FM, Sonoda-Côrtes R, Araujo IG, Rodrigues NC, Mecawi AS, Côrtes WS, Marassi MP, Reis LC, Rocha FF. 2012. Social stress-induced hypothyroidism is attenuated by antidepressant treatment in rats. *Neuropharmacology* **62**: 446–456.
- Opstad K. 1994. Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. *European Journal of Endocrinology* **131**: 56–66.
- pmhdev. 2015. How does the thyroid work? PubMed Health
- Sargis RM. 2016. About the Endocrine System. WWW-dokument 2016-02-18: <https://www.endocrineweb.com/endocrinology/about-endocrine-system>. Hämtad 2017-11-20.
- Sargis RM. 2015. How Your Thyroid Works. WWW-dokument 2015-05-23: <https://www.endocrineweb.com/conditions/thyroid/how-your-thyroid-works>. Hämtad 2017-10-30.
- Schelin Å. 2017. Läkemedel vid hypotyreos - 1177 Vårdguiden - sjukdomar, undersökningar, hitta vård, e-tjänster. WWW-dokument 2017-02-01: <https://www.1177.se/Fakta-och-rad/Rad-om-lakemedel/Lakemedel-vid-hypotyreos/>. Hämtad 2017-11-20.
- Sköldkörtelförbundet. 2018. Hypotyreos. WWW-dokument: <http://skoldkortelforbundet.se/sjukdomar/hypotyreos/>. Hämtad: 2018-01-10
- Wiersinga WM. 2015. Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *European Thyroid Journal* **4**: 143–148.
2017. Levaxin® - FASS Vårdpersonal. WWW-dokument 2017-10-31: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20000407000102>. Hämtad 2017-12-05.

## **[Kan stress orsaka sköldkörtelsjukdomen *Hypotyreos*?]: etisk bilaga**

Emma L Malmqvist

Självständigt arbete i biologi 2017

### **Hur framställs och testas medicinen Levaxin?**

Hypotyreos, som är ett underskott av sköldkörtelhormon i kroppen, går att medicinera med det artificiella hormonet levotyroxin. Levotyroxin säljs på marknaden under namnet Levaxin och är det enda godkända, konstgjorda hormonet som får användas vid medicinering mot hypotyreos. Hormonet framställs och tillverkas av läkemedelsföretaget Takeda som har godkänts av Läkemedelsverket för produktion av levotyroxin. För att ett läkemedel ska bli godkänt för användning måste det bland annat uppfylla kravet att nyttan av användningen överväger eventuella risker. Levaxin är en gammal produkt som godkändes redan 1954, dock såg registreringsförfarandet annorlunda ut då än vad det gör nu. Nuförtiden krävs det att produkten går igenom många olika steg innan det kan säljas på marknaden. Läkemedlet testas i allra flesta fall på både celler, djur och människor (Sandra Creutz, muntligen [personal communication]).

Hur etiskt rätt är det egentligen att utföra djurförsök när det kommer till framställningen av medicinen? Det finns olika åsikter kring hur rätt det är att utföra djurförsök eller inte. Djur har sitt eget etiska värde och det gäller att väga det mot vad testet av läkemedlet innebär för djuret. Testerna av läkemedlet kanske kan få konsekvenser i djuret som man inte lägger märke till i första hand, det samma kan gälla tester på människor. Därför kan det tyckas olämpligt att utföra försök på människor och djur när man inte vet konsekvenserna. Trots detta har det hjälpt forskningen framåt som tillslut har producerat ett läkemedel som fungerar för att medicinera mot sjukdomen. Självklart är det viktigt att hålla sig ifrån djurförsök så mycket det går då djuret i slutändan kan komma att lida av försöken. Djur har inte förmågan att säga ifrån eller uttrycka sina känslor när det gäller sitt deltagande i forskningen. Detta gör att djurförsök kan tyckas vara opassande att utföra.

I detta fall kan djurförsöken ha ett gott syfte vid framställningen av medicinen. Utan den skulle inte drabbade individer klara sig då sköldkörtelhormonerna är vitala för kroppens normala funktion. Försöken kan också utföras på celler och då är det absolut att föredra, då cellkulturer i sig inte anses vara en levande organism i samma bemärkelse som människor och djur. Det verkar mest moraliskt rätt att använda sig av celler för att testa läkemedlet. I det fallet används färdiga cellinjer, vilka är tagna från ett vävnadsprov. Att ta ett vävnadsprov skadar inte organismen på samma sätt som det skulle göra att testa ett läkemedel direkt i kroppen på individen. En cellinje är också oftast någonting som finns tillgängligt i ett labb från första början, vilket också skulle medföra att om ett nytt läkemedel behöver testas kommer en mindre andel försöksdjur eller människor gå åt och man kan därför skona deras liv. Används djurförsök vid testerna kommer ett nytt, friskt djur användas varje testomgång för att det inte ska ha några biverkningar kvar från tidigare tester. Det gör att för varje testomgång kommer ett nytt djur att användas och i slutändan kommer många liv att gå åt.

Det har inte framgått hur levotyroxin första gången framställdes, men om det från början skedde via djurförsök har det bidragit till patientens överlevnad och möjlighet till ett så normalt liv som möjligt. Om man nuförtiden kan framställa läkemedlet utan djurförsök och istället använda celler, är det att föredra för att skona djurens liv.

### **Forskningsetik**

I mitt arbete har jag använt mig av publicerade artiklar från Web of Science eller från databaser via NCBI, som PubMed och PubMed Health. Alla artiklarna och tidskrifter har varit inriktade på medicin, endokrinologi eller neurobiologi. Jämförelser mellan olika artiklar har gjorts för att få ett så relevant resultat på frågeställningen som möjligt och stor vikt har lagts på källkritik.