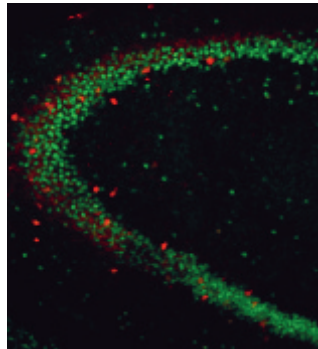


Tyreoideahormonbrist hos modern påverkar fostret

avhandling. De svåra konsekvenserna av jodbrist under graviditet, med grav mental underutveckling, endemisk kretinism som följd, har varit kända länge. Kohortstudier har visat att även lätt brist på tyreoideahormon tidigt i graviditeten ger ökad risk för motoriska funktionshinder, försenad språkutveckling och lägre IQ. Detta kan vara en risk vid till synes normala graviditeter hos friska kvinnor, men särskilt hos kvinnor med redan känd tyreoideahormonrubbing, tex Hashimotos sjukdom. Trots denna kunskap var det länge oklart för vilka processer i hjärnan som tyreoideahormon behövs och vilka celler som behöver hormonet för att utvecklas normalt.

Tyreoideahormon binder till receptorer i cellkärnan och påverkar på så sätt gentranskriptionen. Det finns flera varianter av dessa receptorer, och den vanligaste i hjärnan är tyreoideahormonreceptor alfa 1 (TR α 1). Trots att tyreoideahormonreceptorerna klonades för över 20 år sedan har det varit okänt vilka celler som uttrycker dem, beroende på att det saknats bra antikroppar för immunhistologiska tekniker.

För att kartlägga uttrycket av TR α 1 i hjärnan framställde vi genetiskt modifierade möss, där vi markerade receptorn med en fluorescerande molekyl.



Nervceller som uttrycker tyreoideahormonreceptor alfa 1 (grönt) och parvalbumin (rött) i hippocampus i vuxen mushjärna.

Resultatet visade att TR α 1 fanns i hjärnans samtliga nervceller och uttrycktes under deras utveckling, dvs redan under fosterutvecklingen. Vi identifierade dessutom skador som uppstår vid brist på tyreoideahormon under graviditet genom att studera möss i vilka en punktmutation i TR α 1 hade infogats. Dessa möss växte onormalt långsamt och hade försenad pubertet. Som vuxna var de ängsliga och hade dålig kroppskontroll. Deras motoriska störningar berodde på avvikande utveckling av en viss typ av nervceller, interneuron, i motoriska centra i hjärnan. Dessutom hade mössen en obalans i hjärnans elektriska aktivitet. Då dessa störningar uppstod vid brist på tyreoideahormon hos både mamman och barnet är studien unik, då den sammankopplar ett funktionshin-

der som beror på moderns hormonnivåer med missbildning av en viss typ av nervcell. Vidare kunde vi fastställa att brist på tyreoideahormon hos vuxna möss påverkade nybildningen av nervceller i den vuxna hjärnan, även detta orsakat av TR α 1. Om detta orsakar mössens dåliga minne och depressiva beteende återstår att fastställa.

Genom dessa studier har vi undersökt på cellnivå vad som händer vid hormonbrist och fått helt ny kunskap om de skador som uppstår även vid endemisk kretinism. Det har länge varit känt att tyreoideahormon behövs för hjärnans utveckling, och den aktuella forskningen innebär avsevärda framsteg i förståelsen. Kunskapen att tyreoideahormon kan påverka samtliga nervceller och identifieringen av specifika nervceller som är beroende av moderns tyreoideahormonnivå under tidig graviditet ger tyngd åt det växande antal forskare i Europa och USA som förespråkar ökade kontroller av tyreoideahormonnivåer under graviditet.

Karin Wallis

med dr, institutionen för cell- och molekylärbioologi, Karolinska institutet, Stockholm

Wallis K. Expression and function of thyroid hormone receptor alpha 1 in the brain. Stockholm: Karolinska institutet; 2011.

Över- och undervikt kopplade till mortalitet i Asien

Ett antal olika studier har presenterats som visat en korrelation mellan högt BMI och ökad mortalitet. Även lågt BMI har kopplats till ökad mortalitet. Fler-talet studier har endast omfattat individer av europeiskt ursprung. I New England Journal of Medicine presenteras en undersökning där man undersökt kopplingen mellan BMI och mortalitet i ett omfattande asiatiskt material.

Studien omfattar uppgifter från 19 olika kohorter som sammantaget inkluderar data från 1,1 miljoner människor från de östra och södra delarna av Asien, däribland Korea, Japan och Kina. Av dessa avled ca 120 700 under den genomsnittliga uppföljningstiden, som uppgick till 9,2 år. Vid sidan av mortalitet har författarna även haft tillgång till uppgifter om bla BMI. Resultaten har justerats för faktorer som ålder och sjukdomar.

Lägst mortalitet, samtliga dödsorsaker sammanräknade, noterades för in-

divider med ett BMI mellan 22,6 och 27,5. Om man jämför med gruppen med ett BMI över 35 var mortaliteten ökad med 50 procent i den senare gruppen. Än högre mortalitet noterades för individer med riktigt lågt BMI, ≤ 15 . Där var mortaliteten ökad med 180 procent jämfört med individer med ett BMI mellan 22,6 och 27,5. Man kan sammanfattningsvis säga att mönstret för asiater ser ut ungefär som mönstret i de europeiska materialen i fråga om kopplingen mellan BMI och mortalitet.

Intressant i sammanhanget är att författarna haft tillgång till data för individer från Bangladesh och Indien. För dessa noterades ett samband mellan BMI ≤ 20 och ökad mortalitet när gruppen jämfördes med individer med ett BMI mellan 22,6 och 25,0. Däremot noterades inte något samband mellan högt BMI och mortalitet, samtliga dödsorsaker sammanräknade, för individer från Bangladesh och Indien. En potentiell

förklaring till detta är att överviktiga i dessa länder ofta tillhör socioekonomiskt privilegierade grupper med god tillgång till hälso- och sjukvård.

Enligt WHO:s beräkningar är minst en miljard människor i världen överviktiga, medan minst 300 miljoner uppfyller kriterierna för fetma (BMI ≥ 30). Studien är relevant mot bakgrund av att många asiatiska länder har ett eskalerande problem med fetma och övervikt i takt med att befolkningen börjar anamma västerländska kost- och livsstilsvanor. Flera asiatiska länder haft problem med undernäring och låg vikt under lång tid historiskt sett. Nu handlar det i stället om att få bukt med överviktsepidemien som sveper över regionen, skriver författarna.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Zheng W, et al. N Engl J Med. 2011;364:719-29.