



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Sköldkörtelstörande ämnen

Bakomliggande mekanismer och effekter

Linda Daly

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:16

Sköldkörtelstörande ämnen

Bakomliggande mekanismer och effekter

Thyroid disruptors

Mechanism behind and effects

Linda Daly

Handledare: Gunnar Carlsson och Stefan Örn, SLU, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, SLU, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:16

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

Nyckelord: Sköldkörtelstörningar, Tyroidea, Verkningsmekanismer, Sköldkörtelstörande ämnen, effekter

Key words: Thyroid disruptors, TDC, Thyroidea, Mechanism of action, effects

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Förkortningar.....	3
Sköldkörtelhormonsystemet.....	4
<i>Hjärnans roll i den endokrina regleringen</i>	4
<i>Sköldkörteln – tyroidea</i>	4
<i>Hormontransporten</i>	5
<i>Tyroideahormonreceptorn</i>	5
<i>Koncentrationsregleringen i perifer vävnad</i>	5
Ämnens interaktion med sköldkörtelhormonsystemet.....	6
<i>Stimuleringen ifrån hypotalamus och hypofysen</i>	7
<i>Körtelnivå</i>	7
<i>Transportprotein</i>	7
<i>Tyroideahormonreceptorn</i>	8
<i>Koncentrationsregleringen/exkretionen</i>	8
Är sköldkörtelstörande ämnen ett problem hos djur?	9
<i>Vilda djur</i>	9
<i>Tama djur</i>	10
Diskussion	10
Komplexa verkningsmekanismer	10
Cocktaileffekter	11
Djurs exponering	11
<i>Vilda djur</i>	11
<i>Tama djur</i>	12
Avslutning	13
Referenslista	14

SAMMANFATTNING

En normalt fungerande sköldkörtelhormonproduktion är väldigt viktigt för alla djur då sköldkörtelhormonerna är involverade i många av kroppens mekanismer såsom reglering av metabolismen samt krävs för att nervsystem och skelett ska utvecklas på ett normalt sätt. Eftersom sköldkörtelhormonsystemet är så viktigt för vuxna individer och ännu viktigare för unga individer som fortfarande utvecklas är det av yttersta relevans att studera ämnen som kan interagera och påverka detta hormonsystem negativt. Det finns många ämnen exempelvis PCB, bromerade flamskyddsmedel, pesticider, fytoöstrogener, bisfenol A, ftalater och tungmetaller som tros kunna rubba den normala homeostasen. I denna litteraturstudie har verkningsmekanismerna bakom dessa potentiellt sköldkörtelstörande ämnen och dess effekter på såväl vilda djur som husdjur studerats. Angreppspunkterna ämnen kan utnyttja är många, exempelvis kan ämnen blockera TSHs receptor så att hjärnans reglering inte fungerar normalt. Vidare kan ämnen påverka sekretion och syntes av sköldkörtelhormonerna genom att inhibera jodidpumpen, inaktivera TPO och/eller inhibera bindningen till transportproteinerna TBG och TTR. Dessutom kan ämnena ha en direktpåverkan på TR eller förändra hormonernas metabolism och elimination genom att påverka metaboliserande enzym såsom UDPGT och dejodinaser. Beroende på vilka sköldkörtelstörande ämnen ett djur utsätts för kan de drabbas antingen av en hypertyreodism, där det finns för mycket hormon, eller en hypotyreos som kännetecknas av otillräckliga nivåer hormon. Det har setts att isbjörnar som lever i områden med höga OHC-nivåer visar tecken på sköldkörtelstörningar trots att få enskilda ämnen finns i höga nivåer, vilket troligtvis kan förklaras av cocktaileffekter. Pantrar i Everglades nationalpark i Florida har vid obduktion visat tecken på hypertyreodism och även där uppmättes en mängd olika potentiellt sköldkörtelstörande ämnen i låga nivåer samt kvicksilver i troligen toxiska nivåer. Utöver detta finns få studier som visar någon form av korrelation mellan vilda djur och deras exponering för sköldkörtelstörande ämnen. Detta är troligen på grund av svårigheterna i att bevisa att det faktiskt är sköldkörtelstörande ämnen, och inte någon annat, som ger upphov till sköldkörtelstörningarna hos vilda djur. När det gäller våra husdjur finns det ett flertal studier som associerar felin hypertyreodism med ett flertal sköldkörtelstörande ämnen och kanske framför allt de bromerade flamskyddsmedlen som flitigt används i hemmet. Gällande exponering och effekter på övriga husdjur verkar det inte finnas några studier. Det bedöms dock sannolikt att även andra husdjur såsom hunden skulle kunna påverkas av de ämnen som katter tros påverkas av.

SUMMARY

A normally functioning thyroid hormone production is very important for all animals since thyroid hormones are involved in many of the body's mechanisms. They are for example involved in regulation of metabolism as well as necessary for the nervous system and bone development. Since the thyroid hormone system is so important for adults and even more important for young individuals who are still developing, it is of utmost relevance to study substances that may interact and affect the thyroid system negatively. There are many substances, eg. PCBs, brominated flame retardants, pesticides, phytoestrogens, bisphenol A, phthalates and heavy metals, which are thought to disrupt the normal homeostasis. In this study the mechanisms behind these potential thyroid disruptors and their effects on both wild animals and pets have been studied. There are many steps in the thyroid hormone synthesis that substances can interfere with, this includes; blocking the TSH-receptor, inhibiting the iodine pump, inactivation of TPO, inhibiting thyroid hormones, binding to the transport proteins TBG and TTR, affect the thyroid hormone receptor or alter the hormonal metabolism and elimination by influencing metabolizing enzyme as UDPGT and deiodinases. Depending on which thyroid disruptor the animal is exposed to they can suffer either from a hyperthyroidism, where there is an overproduction of hormone, or hypothyroidism which is characterized by insufficient levels of the hormone. Although few specific substances are present in high levels it has been observed that polar bears living in areas with high levels of organ halogen contaminants have signs of thyroid disorders. This could probably be explained by the cocktail effect. Panthers in the National Park Everglade in Florida that have been exposed to many different potentially thyroid disturbing chemicals have, when autopsied, shown signs of hyperthyroidism even though only mercury was found in levels that might be toxic. In addition to this there are few studies that show some kind of correlation between thyroid disruption in wild animals and their exposure to thyroid disruptors. The lack of studies is probably due to the difficulty proving that it is thyroid disruptors alone that gives rise to thyroid disruption in wildlife. When it comes to our pets there are several studies that associate feline hyperthyroidism with a number of thyroid disruptors and perhaps above all brominated flame retardants which are widely used in indoor environments. There is a lack of studies regarding thyroid disruption in other pets, such as dogs. However, it seems highly likely that substances that effect cats also affect other indoor living pets as well.

INLEDNING

Ett fungerande sköldkörtelhormonsystem är viktigt för alla djur då dessa hormoner är involverade i flera av kroppens processer. Till exempel ökar dessa hormoner den basala metabolismen samt krävs för att nervsystemet och skelett ska utvecklas på ett normalt sätt (Pearce & Braverman, 2009). Eftersom rubbningar i sköldkörtelhormonsystemet kan orsaka allvarliga problem för såväl vuxna som unga individer är det av ytterst relevans att studera ämnen som kan interagera och påverka detta hormonsystem negativt. Djur och människors sköldkörtelhormonsystem utsätts för många olika potentiellt tyroideastörande ämnen såsom perklorater, polyklorerade bifenyler (PCB), polybromerade difenyletrar (PBDE), Bisfenol A (BPA), fytoöstrogener, dioxiner och pesticider (Pearce & Braverman, 2009). Det finns studier på olika djur där exponering för multipla potentiellt sköldkörtelstörande ämnen associerats med förändringar och störningar på såväl själva körteln som tyroideahormonkoncentrationer i kroppen. Exempelvis menar vissa på att exponeringen för sådana ämnen kan vara ett hot mot isbjörnspopulationens möjligheter att anpassa sig till klimatförändringar (Villanger *et al.*, 2011) och andra tror att sköldkörtelstörande ämnen spelar stor roll för felin hypertyreodism vilken ökat på senare tid (Peterson, 2012). Mekanismerna bakom sköldkörtelpåverkan är i många fall komplexa och inte alltid helt klarlagda men det finns flera olika kända principiella angreppspunkter på flera olika nivåer i sköldkörtelhormonsystemet (Santini *et al.*, 2003; Pearce & Braverman, 2009; Jugan *et al.*, 2010). Detta arbete syftar till att redogöra för vilka olika verkningsmekanismer sköldkörtelstörande ämnen kan ha genom att dels presentera angreppspunkter men även exemplifiera ämnen som angriper på respektive sätt. Avslutningsvis försöks en överblick fås över huruvida exponeringen för sköldkörtelstörande ämnen är ett problem hos såväl vilda djur som husdjur.

MATERIAL OCH METODER

Detta kandidatarbete i veterinärmedicin är en litteraturstudie där informationen hämtats från kurslitteratur, websidor och databaser. Kurslitteratur har använts för att få information kring sköldkörtelns uppbyggnad, funktion, och reglering. De databaser som använts för information om ämnens verkningsmekanismer är framför allt PubMed, Web of Science och Scopus men även google scholar har använts i liten utsträckning. Sökord har inkluderat bland annat mechanism of action, thyroid disruption, thyroid dysfunction, contaminants, pollutants, EDC, TDC, "wild-life", pets och cat. Ytterligare informationskällor som använts är statliga myndigheters hemsidor.

LITTERATURÖVERSIKT

Förkortningar

T3 - Trijodotyronin

T4 - Tyroxin

TBG – Tyroxinbindande globulin

Tg – Tyroglobulin

TPO – Tyroperoxidas

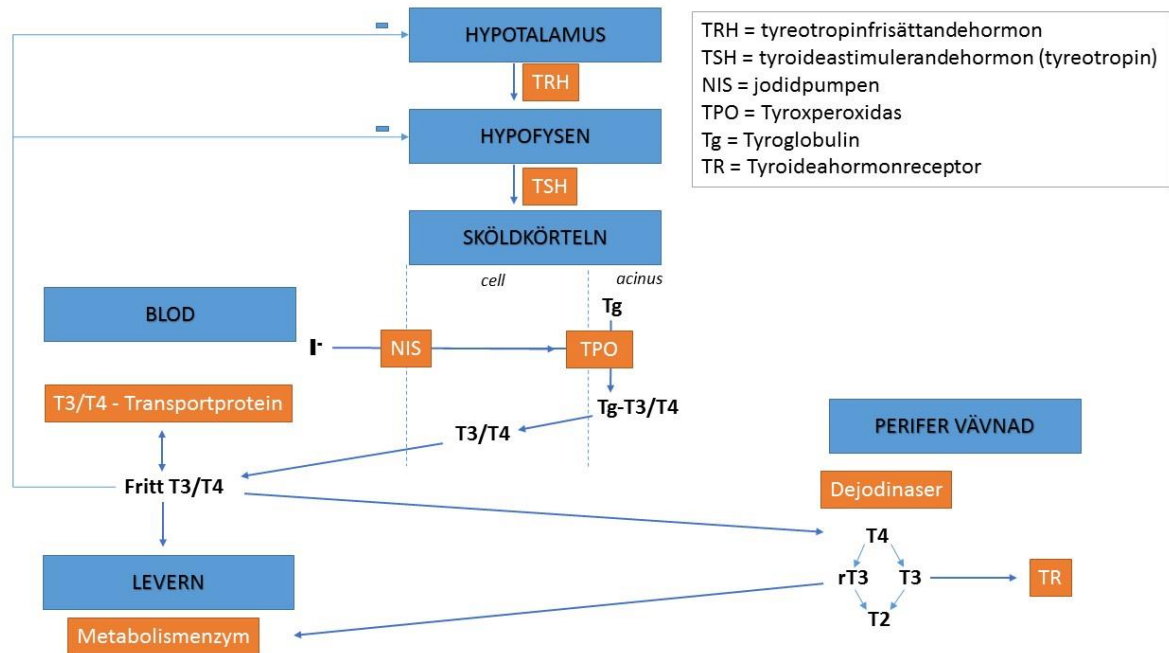
TR – tyroideahormonreceptorn

TRH – Tyreotropinfrisättandehormon

TSH – Tyroideastimulerandehormon (tyreotropin)

TTR – Transtyretin

Sköldkörtelhormonsystemet



Figur 1. Enkel översiktsbild över reglering, produktion, transport och metabolism av TH. De orangea blocken visar angreppspunkter för sköldkörtelstörande ämnen.

Hjärnans roll i den endokrina regleringen

Utsöndringen av sköldkörtelhormonerna trijodotyronin (T3) och tyroxin (T4) styrs av hypotalamus och hypofysen. Vid låga nivåer av tyroideahormon frisätter hypotalamus tyreotropinfrisättande hormon (TRH) vilket stimulerar hypofysen att frisätta tyreotropin (TSH) som krävs för utsöndringen av T3 och T4 (Rang *et al.*, 2016). När nivåerna av tyroideahormonerna blir tillräckligt höga kommer en negativ feedbacksignal göra att hypofys och hypotalamus slutar producera TSH respektive TRH vilket gör att frisättningen av tyroideahormon (TH) avstannar (Sjaastad *et al.*, 2010).

Sköldkörteln – tyroidea

Uppbyggnad

Sköldkörteln är en endokrin körtel som producerar tre olika hormoner T3, T4 och calcitonin. Körtelvävnaden består av många folliklar (acinus) vilka är uppbyggda av enradigt kubiskt epitel (follikelceller) som omsluter ett lumen innehållande kolloid (Kirszenbaum *et al.*, 2012). Kolloiden utgörs till största del av tyroglobulin (Tg) vilket är ett stort glukoprotein, innehållande ungefär 115 tyrosinrester (Rang *et al.*, 2016), som syntetiserats av follikelcellerna. Mellan folliklarna finns det bindväv och parafollikulära celler, så kallade C-celler, vilka är de calcitoninproducerande cellerna (Sjaastad *et al.*, 2010).

Syntes och sekretion av T3 samt T4

TH har flera funktioner i kroppen såsom att öka den basala metabolismen och krävs för normal tillväxt och utveckling av såväl skelettet som det centrala nervsystemet (Rang *et al.*, 2016). T3 och T4 är strukturellt ganska lika varandra och bägge är uppbyggda av två joderade aromatiska ringar. Det som skiljer de åt är antalet joderingar på de bägge ringarna. T4 utgör 90% av TH-syntesen men T3 är mer potent och perifert omvandlas T4 till T3 av dejodinaser varför T4 ofta ses som ett prohormon (Sjaastad *et al.*, 2010). Syntesen och sekretionen av T3 och T4 sker i follikelcellerna och kan delas upp i två faser, en exokrin fas och en endokrin fas (Kirszenbaum *et al.*, 2012).

Den exokrina fasen sker först och i denna tas jodid upp från blodet av follikelcellerna genom aktiv transport av jodid-pumpen (NIS). Tyroperoxidas (TPO) kommer oxidera jodidet och tyroglobulinets tyrosinrester samt koppla ihop dessa (Kirszenbaum *et al.*, 2012). Beroende på i hur många positioner tyrosinresterna blir joderade samt hur de joderade tyrosinresterna senare kopplas ihop i par kommer antingen T3 eller T4 bildas (Rang *et al.*, 2016).

I den endokrina fasen tas Tg-TH-komplexet, via TSH-stimulerad endocytos, upp av follikelcellen och i cellens lysosomer klyvs TH från Tg av proteolytiska enzymer. TH sekretteras sedan från follikelcellen ut i plasman (Rang *et al.*, 2016).

Hormontransporten

TH frisätts från körteln ut i blodkapillärerna där de binder till plasmaproteinerna tyroxinbindande globulin (TBG), albumin (Sjaastad *et al.*, 2010) samt transtyretin (TTR) (Pearce & Braverman, 2009). Det är enbart en liten del (<0,3%) av den totala mängden TH som är fritt, och därmed biologiskt aktivt. Det mesta är alltså bundet till plasmaproteiner, främst TBG. Då det finns en jämvikt mellan bundet och fritt hormon kommer det TH som diffunderar ut i perifer vävnad ersättas av hormon som sitter bundet till transportproteinerna. Detta medför att blodnivåerna hålls stabila och att det finns en stor hormondepå i blodet som kan räcka flera dagar (Sjaastad *et al.*, 2010).

Tyroideahormonreceptorn

Tyroideahormonreceptorn (TR) är en kärnreceptor som bildar homodimerer eller heterodimerer med andra kärnreceptorer, vanligen retinoid X receptorn. Dimeren är en aktiv form som binder till tyroidhormone responsive elements (TRE) och reglerar transkriptionen av DNA genom att interagera med co-aktivatorer och co-repressorer. När T3 inte finns har dimeren, som sitter på TRE, co-repressorer bundet till sig vilket gör att ingen basal transkription sker. När T3 binder in till TR släpper co-repressorn vilket gör att en basal transkription på effektorcellen kommer igång. När den basala transkriptionen är igång hos effektorcellen kan coaktivatorer rekryteras och stimulera ytterligare transkription (Jugan *et al.*, 2010).

Koncentrationsregleringen i perifer vävnad

Koncentrationen ute i vävnaden regleras på flera olika sätt. Den negativa feedbacken till hjärnan kommer att reglera nivåerna på längre sikt och dessutom kommer nedbrytningen och exkretionen styra koncentrationerna i vävnaden. Utöver detta finns enzymer, dejodinaser, vilka

omvandlar hormonerna på lite olika sätt för att reglera nivåerna av fritt aktivt hormon i blodet (Sjaastad *et al.*, 2010).

Feedbacken till hjärnan

Utsöndringen av tyroideahormonerna är som tidigare nämnt styrts av hypofysens TSH vilket i sin tur styrs utav TRH ifrån hypotalamus. Frisättningen av dessa två hormon styrs i sin tur av koncentrationen tyroideahormon i blodet genom en negativ feedback mekanism (Rang *et al.*, 2016). Detta innebär att när nivåerna blir tillräckligt höga i blodet kommer det skickas en signal till hypotalamus och hypofysen så att produktionen av TRH och TSH avstannar. På längre sikt medför detta en sänkning av hormonkoncentrationerna men när nivåerna blir tillräckligt låga kommer den negativa feedbacksignalen upphöra. Detta gör att frisättningen av TRH och TSH stimuleras vilket höjer hormonnivåerna i blodet igen (Sjaastad *et al.*, 2010).

Tre olika dejodinaser

Dejodinaser är enzymer vars enzymatiska verkan är att avspjälka jod från olika substrat. Enligt Kuiper *et al.* (2005) finns det tre olika dejodinaser vilka skiljer sig åt gällande vilken ring på TH och deras metaboliter de dejodinerar. Dejodinaser av typ 1 och typ 3 har bägge en förmåga att dejodinera den inre ringen. Vid en dejodinering av den inre ringen på såväl hormon som prohormon bildas det inaktiva metaboliter, T2 respektive omvänd T3 (rT3). Dejodinering av den inre ringen är därför ett inaktiverande steg som minskar mängden aktivt hormon. Dejodinaser av typ 1 har dessutom en förmåga att dejodinera den yttre ringen vilket är ett aktiverande steg som ökar mängden aktivt hormon. Eftersom typ 1 kan dejodinera såväl yttre som inre ringen kan det alltså både aktivera T4 (omvandla det till T3) samt inaktivera T3 och omvandla rT3 och T3 till T2. Deras främsta och viktigaste verkan anses dock vara den inaktiverande funktionen. Typ 2:s förmåga att dejodinera den yttre ringen av T4 medför en omvandling till T3 och typ 2 anses vara det viktigaste aktiverande dejodinaset (Kuiper *et al.*, 2005). Dejodinas av typ 2 är således av yttersta vikt för bildandet av T3 då det framför allt är syntes av T4 som sker i sköldkörteln (Sjaastad *et al.*, 2010). Dejodinaser av typ 3 kan enbart påverka den inre ringen och omvandlar T4 till rT3 samt T3 till T2 (Kuiper *et al.*, 2005).

Nedbrytningen och exkretionen

T3 och T4 metaboliseras genom dejodinering, deaminering, dekarboxylering samt konjugering med glukuronsyra eller svavelsyra. Metabolismen sker främst i levern men exkretion av såväl fritt som konjugerat hormon sker i både urin och galla varför både levern och njuren är eliminationsorgan för TH (Rang *et al.*, 2016). I levern finns flera olika enzymer, både fas-I och fas-II enzymer, involverade i nedbrytningen av TH. Ett sådant enzym är fas-II enzymet uridindifosfatglukuronosyltransferas (UDPGT) som glukuroniderar ämnen så att de blir inaktiva och mer vattenlösliga för att kunna elimineras ut ur kroppen (Pearce & Braverman, 2009). Andra enzymer involverade i metabolismen av TH är fas-I enzymerna i cytokrom p450-familjen (CYP) och fas-II enzymer i familjen sulfotransferaser (Boas *et al.*, 2006).

Ämnens interaktion med sköldkörtelhormonsystemet

Främmande ämnen kan som det åskådliggörs i figur 1 påverka sköldkörtelhormonsystemet på flera olika sätt. De kan störa TSHs receptor (Santini *et al.*, 2003), inhibera jodupptaget, ha en

direktverkan på TR, påverka olika enzymer såsom TPO, dejodinaser och UDPGT samt inhibera hormonernas bindning till transportproteinerna transthyretin och tyroxin-bindande globulin (Pearce & Braverman, 2009). Konsekvensen av ämnens påverkan på sköldkörtelhormonsystemet beror på ämnets egenskaper samt var och på vilket sätt det interagerar med hormonsystemet. Till exempel resulterar en överproduktion av TSH i struma vilket innebär att tyroideas storlek ökar markant till följd av hyperplasi och hypertrofi (Sjaastad *et al.*, 2010). Ämnen som påverkar enzymsystem i tyroidea eller eliminationsvävnad kommer istället påverka hormonkoncentrationerna i blodet. Förstorad sköldkörtel ses inte enbart vid struma utan kan även ses vid hypertyreodism, men medan struma inte medför onormalt höga nivåer av TH i blodet kännetecknas hypertyreodism av just detta. Motsatsen till hypertyreodism, hypotyreodism, innebär en otillräcklig och onormalt låg nivå av TH i blodet (Rang *et al.*, 2016). Såväl struma som hyper- eller hypotyreodism kan ses som effekt när djur utsätts för vissa typer av sköldkörtelstörande ämnen (Pearce & Braverman, 2009).

Stimuleringen ifrån hypotalamus och hypofysen

Det verkar finnas få ämnen som påverkar TRH eller TSH frisättningen. Det som har setts *in vitro* är dock att vissa beståndsdelar i örten citronmeliss verkar kunna ge upphov till hypotyreodism. Detta genom att dels inhibera TSHs inbindning till sin receptor och dels ha vissa oklara effekter på själva hormonet (Santini *et al.*, 2003).

Körtelnivå

Vissa ämnen exempelvis perklorater kan vid höga koncentrationer minska jodidupptaget och således även TH produktionen, och därför orsaka hypotyreodism, genom att verka kompetativt inhiberande på jodidpumpen. Perklorater används i fyrverkerier, raketer, tändstickor och airbag-system (Pearce & Braverman, 2009). De är väldigt vattenlösliga och återfinns även i låga nivåer i grundvattnet dit de kommer via regnet då de bildas naturligt i atmosfären (Clewell *et al.*, 2004). Andra ämnen som verkar på samma sätt är tiocyanat som bildas vid metabolism av cigarettök och nitrat som finns naturligt i jord och grundvatten samt växter. Perklorater är femton gånger mer potent än tiocyanat och 240 gånger mer potent än nitrat när det gäller att inhibera jodidpumpen (Pearce & Braverman, 2009). Isoflavoner, en typ av fytoöstrogener, inhiberar TH bildningen och ger upphov till en hypotyreos. Detta sker genom inhibering av TPO, och därmed inhibering av oxidationen av jodid och tyrosinresterna på Tg samt ihopkopplingen av dessa (Pearce & Braverman, 2009).

Transportprotein

En ytterligare angreppspunkt för främmande ämnen på sköldkörtelhormonsystemet är att påverka bindningen till THs transportproteiner i blodet. PBDEer har i mus- och råttstudier associerats med låga serumnivåer av T4 vilket tros vara orsakad av hormonets minskade bindning till TTR (Pearce & Braverman, 2009). Det har visats *in vitro* att vissa metaboliter av PBDEer har en hög potens att kompetativt binda till TTR (Meerts *et al.* 2000). PBDE är en typ av bromerade flamskyddsmedel som tillförs till lättantändliga föremål såsom möbler, textilier och elektronisk utrustning (Pearce & Braverman, 2009). Användningsområdet gör att de är vanligt förekommande ämnen i inomhusmiljön (Guo *et al.*, 2012). Även vissa PCBers metaboliter har visat sig kunna binda till TTR i försök på råttor. (Pearce & Braverman, 2009).

Tyroideahormonreceptorn

Ämnen kan ge upphov till sköldkörtelhormonstörningar genom direkt påverkan på TR, antingen som en agonist eller antagonist, eller indirekt påverka receptorn genom att reglera uttrycket av dess gener (Boas *et al.*, 2012).

Exempel på ämnen som påverkar TR direkt är vissa PCBer, vissa PBDEer samt BPA (Pearce & Braverman, 2009). Både PCB och PBDE är strukturellt lika TH, varför de tros kunna interagera med TR (Boas *et al.*, 2006). PCB användes tidigare i kondensatorer, transformatorer och annan elektronisk utrustning (Pearce & Braverman, 2009) samt i fogmassor i hus tills användningen av PCB förbjöds på 1970-talet (*Dioxiner och PCB*). Exponering av PCBer kan få olika effekter då de, beroende på typ och/eller metabolit, kan verka både som antagonister och agonister. Höga nivåer av PCB associeras med låga serumnivåer av T4 hos råttor då studier på dessa djur konsekvent visat en negativ korrelation. Vissa PBDEers metaboliter har dessutom visat sig kunna binda till tyroideahormonreceptorn. BPA som används vid tillverkningen av plaster såsom polykarbonatplast och epoxiplaster, vilka täcker insidan av vissa konserverburkar, har en antagonistisk verkan på receptorn (Pearce & Braverman, 2009).

Det finns flera nivåer där ämnen kan påverka transkriptionen som TR styr. Vissa ämnen exempelvis BPA och ftalater påverkar uttrycket av TR. BPA kan dessutom påverka rekryteringen/frisläppningen av co-repressorer. Vissa PCBers metaboliter kan störa interaktionen mellan dimer och TRE men även påverka rekryteringen av coaktivatorer. Dessutom kan några ämnen, till exempel metaboliter av PBDE och ftalater störa bindningen av T3 till TR (Jugan *et al.*, 2010).

Koncentrationsregleringen/exkretionen

Ett annat sätt för ämnen att interferera med hormonsystemet är att förändra aktiviteten hos de enzymer som är viktiga för metabolismen och kroppens elimination av TH (Boas *et al.*, 2006).

Enzymer ämnen kan påverka är de dejodinaser som omvandlar T4 till T3 ute i perifera vävnaden (dejodinas typ 2). Dessa kan inhiberas av främmande ämnen såsom styren i höga nivåer vilket medför en mindre mängd aktivt hormon och en större mängd prohormon. Styren är en produktionskemikalie och används för tillverkningen av gummi och plast (Pearce & Braverman, 2009). Ytterligare ett ämne som visats påverka dejodinas typ 2 är isoflavoner (Peterson, 2012). Främmande ämnen kan även aktivera leverns UDPGT vilket förkortar T4s halveringslängd. För att kompensera den ökade metabolismen ökar sköldkörteln sin produktion vilket kan ge upphov till en förstorad sköldkörtel. Hos en individ som inte klarar av att möta den ökade metabolismen kan dessutom en hypotyreodism utvecklas. Ämnen som visat sig inducera UDPGT aktivitet är vissa pesticider såsom bland annat dikloridfenyltrikloretans (DDT) metabolit DDE och hexaklorocyclohexan (HCH) samt dioxiner och furaner (Pearce & Braverman, 2009). Vissa typer av bekämpningsmedel har rapporterats sänka framförallt T4-nivåerna. Sänkningen sker troligen främst genom en ökad aktivitet hos UDPGT, men några av bekämpningsmedelena har visat sig dessutom öka nivåerna UDPGT (Maqbool *et al.*, 2016).

Det finns även flera andra enzymssystem i levern, inkluderat CYP och sulfotransferaser, som kan påverkas av främmande ämnen. Exempel på ämnen som visats kunna störa sulfateringen av TH och således exkretionen av TH är vissa PCBer och PHAHer (planar halogenated aromatic hydrocarbon) (Boas *et al.*, 2006). PCBer kan dessutom antagligen även påverka vissa CYP (Villanger *et al.*, 2011).

Okända mekanismer

Förutom de kända mekanismerna som redogjorts för finns det flertal ämnen, till exempel bly, som verkar påverka sköldkörteln och hypofys-sköldkörtel axeln negativt, men där mekanismerna ännu inte är helt utredda eller funna (Pearce & Braverman, 2009).

Ett annat ämne vars sköldkörtelstörandemekanismer ännu inte är klarlagda är ftalater. Ftalater finns inte naturligt utan är kemiskt framställt av människan. De används som mjukgörare i plaster, bland annat PVC-plast (Heudorf *et al.*, 2007). Ftalater är ett samlingsnamn och några exempel på ftalater är DEHP, DINP, DBP, BBP och DIDP. Ämnena används på många ställen till exempel i textilier samt plastgolv (*Kemiska ämnen*). Exponering kan ske via direktkontakt med ftalatinnehållande plaster, men då ämnet inte är kemiskt bundet till plasterna sker det även indirekt via föda, vätska och luft (Heudorf *et al.*, 2007).

Ytterligare ett ämne där mekanismerna inte är riktigt utredda är kvicksilver. Utöver ackumulering i eliminationsvävnaderna lever och njure verkar kvicksilver även ackumuleras i viktiga endokrina körtlar såsom sköldkörteln, hypofysen och hypotalamus. Denna ackumulering tros kunna orsaka störningar i hypotalamus-hypofys-tyroidea-axeln, men mekanismen bakom beskrivs inte. Kviksilver används som fungicid i jordbruk samt som katalysator i vissa industriella processer. Vid mikroorganismers metabolism av kvicksilver metaboliseras det till metyl-kviksilver vilket är mycket toxiskt (Georgescu *et al.*, 2011). Metylkviksilver tros även kunna inaktivera dejodinaser av typ 2 och på så sätt ge upphov till en hypotyreoos (Peterson, 2009). Kontaminering kan ske oralt från föda och vatten samt peroralt genom huden, över placenta eller via inhalation av aerosoler (Georgescu *et al.*, 2011).

Är sköldkörtelstörande ämnen ett problem hos djur?

Vilda djur

Det finns flera studier där ett högt kemikalietryck associerats med sköldkörtelstörningar hos vilda djur. Hos pantrar i Everglades nationalpark i Florida har flera olika ämnen såsom kvicksilver, PCB, DDE, selen, trans-nonaklor och oxyklordan uppmätts hos pantrar efter att de hittats döda (Facemire *et al.*, 1995). Några av dessa ämnen anses vara sköldkörtelstörande exempelvis PCB (Boas *et al.*, 2006), DDE (Pearce & Braverman, 2009) och kvicksilver (Peterson, 2009). Hos pantrarna sågs en förstörd sköldkörtel och en hypertyreodism vilket skulle kunna vara orsakat av det höga kemikalietrycket (Facemire *et al.*, 1995).

En annan liknande situation har studerats när det gäller grönländska isbjörnar som lever i områden med höga nivåer av organohalogenade kontaminanter (OCH). I studien undersöktes relationen mellan nivåerna av flera ämnen och cirkulerande mängd TH hos isbjörnarna som dräpts av jägare. Det visades även i studien att honor är mer känsliga för störningar orsakade

av PCB än vad hanar är, samt att andra biologiska faktorer som ålder och kroppsstorlek spelar roll för TH-nivåerna. I studien belyser Villanger et al (2011) problemet att en dräktig hona med hypotyreodism kan ge skador hos fostret/den nyfödda ungen. Skadorna uppkommer eftersom fostret får för lite TH av modern, vilket gör att utvecklingen som är beroende av tyroideahormonhomeostasen inte fungerar korrekt. Att utvecklingen störs skulle kunna vara ett problem och det har enligt författarna noterats att ungar överlever i lägre utsträckning i områden med höga OHC-nivåer. Dessutom tros den inducerade tyroideahormonhomeostasstörningen reducera isbjörnspopulationens adaptionsmöjligheter till klimatförändringarna i sådana områden. Detta anser författarna kan tolkas som en potentiellt stor risk för isbjörnsbeståndet (Villanger *et al.*, 2011).

Tama djur

Det finns generellt få studier gällande tyroideastörningar hos våra husdjur såsom hund, kanin, häst och liknande, däremot finns det en del gällande katter. Anledningen till att studier gjorts på katter är för att felin hypertyreodism på senare tid blir mer och mer vanligt (Jones *et al.*, 2009). Det finns flera studier som diskuterar och undersöker den eventuella kopplingen mellan felin hypertyreodism och olika potentiellt sköldkörtelstörande ämnen. Ett ämne som diskuteras ganska mycket är PBDE och studier har visat att PBDE-nivåerna var högre i sjuka katters hem (Mensching *et al.*, 2012). Dessutom har det observerats att serumkoncentrationerna av PBDE generellt var ganska hög hos katter med hypertyreodism (Guo *et al.*, 2012). Något definitivt samband har dock inte kunnat ses i något av fallen. Andra ämnen som diskuterats är BPA vilket hittats i burkmat samt isoflavoner som hittats i torrfoder (Peterson, 2012).

DISKUSSION

Som litteraturöversikten och figur 1 visar finns det ett flertal olika verkningsställen på sköldkörtelhormonsystemet för miljögifter och andra främmande ämnen. Det framgår även av utförd litteraturstudie att det finns ganska många ämnen som klassificeras som potentiellt sköldkörtelstörande. Utöver de nämnda ämnen och ämnesgrupper finns det ett flertal andra ämnen som även de tros kunna interagera med sköldkörtelhormonsystemet. Då det finns ämnen vars mekanismer inte är klarlagda är det dessutom mycket möjligt att det finns angreppspunkter som inte tagits upp i den här litteraturstudien. Huruvida det faktiskt är ett problem med sköldkörtelstörningar hos djur, såväl vilda som husdjur, verkar det finnas relativt lite studier och källor som berör. Det som kan sägas är att det dock finns studier, exempelvis de som tagits upp i denna litteraturstudie, som visar att det verkar finnas risker för djur som lever under högt tryck av tyroideastörande ämnen.

Komplexa verkningsmekanismer

Ämnens verkningsmekanismer är komplexa då det är få ämnesgrupper som påverkar på enbart ett sätt. Istället innehåller ämnesgrupperna ämnen eller ämnen vars metaboliter, påverkar sköldkörteln på skilda sätt (Pearce & Braverman, 2009). Förutom att olika ämnen i en ämnesgrupp kan påverka hormonsystemet på skilda sätt kan även ett enskilt ämne göra det. Exempelvis har det *in vivo* visats på möss att föreningen Tributyltennklorid, som innan användes i båtbottnfärg ger upphov till en hypo-tyroid effekt. Mekanismerna bakom detta beskrivs som en dosberoende nedreglering av generna som kodar för Tg och TPO samt en

minskning i uttrycket av TR (Sharan *et al.*, 2014). Att ämnen inte verkar på enbart en nivå medför en komplexitet som skulle kunna öka risken för att ämnen ska påverka varandra på ett för individen, negativt sätt.

Cocktaileffekter

Eftersom djur exponeras för en blandning av flera olika sköldkörtelstörandeämnen är det viktigt att ha i åtanke att ämnen kan påverka varandra. Fenomenet att ämnen som blandas kan få en förändrad effekt, gentemot om de hade studerats ett och ett, brukar kallas cocktaileffekten. Den totala effekten försvagas då samverkande ämnen har motsatts effekt och förstärkas då de har samma. Eftersom ett ämnes kinetik kan påverkas av andra ämnen kan interaktioner där ämnen har samma effekt inte bara ge en additiv verkan utan dessutom en synergistisk/potentierande effekt (*Cocktaileffekt gör kemikalier giftigare*). Villanger *et al* (2011) nämner klart och tydligt att exponeringen för ett flertal ämnen med liknande effekt i låg dos anses vara en större risk än exponering av enskilda ämnen i hög dos. Detta är någonting som Facemire *et al* (1995) inte alls tar lika mycket hänsyn till då de väljer att fokusera på kvicksilver som var det ämne uppmätt i högst nivå. Som det framgår av litteraturstudien verkar flertalet ämnen på i princip samma sätt och många ger upphov till samma effekt varför det borde vara bättre att angripa sköldkörtelhormonrubbingar på ett sätt likt det Villanger *et al* (2011) gör. Cocktaileffekter gör det svårt att i detalj reda ut orsaken till de sköldkörtelstörningar man ser hos djur. Det som kan konstateras är dock att ett enskilt ämne extremt sällan, om någonsin, kan ses som ensam orsak till sköldkörtelstörningar hos djur.

Djurs exponering

Som figur 1 visar är sköldkörtelhormonsystemet komplext och involverar flera delar i kroppen: hypotalamus, hypofys, sköldkörtel, blodomloppet, perifer vävnad samt eliminationsorgan. Detta gör att det finns många olika angreppspunkter vilka även de synliggörs i figur 1. Att ett ämne bedömts som sköldkörtelstörande och att dess verkningsmekanism klarlagts *in vitro* och *in vivo* på laborationsdjur betyder inte automatiskt att det faktiskt orsakar ett problem bland vilda eller tama djur. Laboratorieförsök är ofta utformade så att exponeringen för det ämne vars egenskaper man testat är onaturligt höga varför enskilda ämnen borde spela minimal roll i naturen. Detta, tillsammans med cocktaileffekter och ämnens verkningsmekanismers komplexitet, medför en tydlig svårighet i att bedöma i vilken utsträckning djurs exponering för potentiellt sköldkörtelstörande ämnen är ett problem. Som Sjaastad *et al* (2010) beskriver utgör det uppbundna hormonet i blodet en reservbuffert som kan räcka under flera dagar. Av denna anledning borde långtidsexponering för sköldkörtelstörande ämnen utgöra en större risk än korttidsexponering.

Vilda djur

Som (Villanger *et al.*, 2011) beskriver är det flera biologiska faktorer såsom kön, ålder och kroppsstorlek som påverkar hormonkoncentrationerna på individnivå. Denna breda variation gör det troligen svårt att jämföra uppmätta värden med något som kan anses normalt. Utöver detta försvårar även cocktaileffekter analysen av uppmätta nivåer av enskilda ämnen. Detta gör det svårt att säga huruvida de sköldkörtelstörningar som setts hos djur faktiskt är orsakade av

sköldkörtelstörande ämnen eller om de har någon annan bakomliggande orsak. Det som kan sägas är dock att vilda djur verkar exponeras för en stor mängd olika ämnen som setts kunna påverka sköldkörteln *in vivo* och/eller *in vitro*. Något som noterats under detta arbetes gång är att det framför allt verkar vara via vatten eller föda ifrån den akvatiska miljön som de vilda djuren exponeras. Isbjörnar äter bland annat säl (Världsnaturfonden, 2015) och för pantrarna i Florida tros exponeringsvägen vara konsumtionen av tvättbjörnar eftersom korrelationer mellan pantrar och tvättbjörnars nivåer av kvicksilver hittats. Tvättbjörnarna är i sin tur associerade med den akvatiska näringskedjan via födan (Facemire *et al.*, 1995). Att sköldkörtelstörande ämnen verkar nå vilda djur via vattnet är väldigt rimligt då mycket av de ämnen som släpps ut av människor tillslut hamnar där. Föroreningen kan ske på flera sätt, exempelvis genom direktutsläpp från industrier eller indirekt via markavrinning när pesticider använts. Flera av de nämnda ämnena i detta arbete är persistenta, långlivade, och kan hamna i sediment på sjöbotten och sedan läcka även efter att ämnena slutat användas. Exempel på sådana persistenta ämnen är PCB, bromerade flamskyddsmedel, dioxiner och DDT. De persistenta ämnena kan dessutom bioackumuleras (ansamlas) i individer och flera, exempelvis kvicksilver biomagnifieras i näringskedjan vilket gör att djur högt upp i denna drabbas hårdast (Länsstyrelsen, uå). Detta och det faktum att många ämnen hamnar i vatten skulle kunna förklara varför det framförallt verkar vara djur högt upp i den akvatiska näringskedjan som drabbas av sköldkörtelstörningar associerade med sköldkörtelstörande ämnen. Att den främsta exponeringen verkar ske kopplat till vatten gör att vattenprovtagning skulle kunna identifiera platser där det är extra troligt att sköldkörtelstörande ämnen orsakar problem. På sådana högriskområden skulle ytterligare studier kunna utföras vilket skulle ge en bättre bild av vilka djur som är drabbade samt på vilket sätt.

Tama djur

När det gäller våra husdjur verkar det enbart finnas forskning kring hur katten påverkas av sköldkörtelstörande ämnen. Detta då hypertyreodismen hos katt enligt källor ökat de senaste åren (Jones *et al.*, 2009). Det finns dock inget tydligt svar på varför denna ökning skett men det föreligger misstankar om att sköldkörtelstörande ämnen är involverade. Det verkar troligt att cocktaileffekter, likt för de vilda djuren, kan spela roll. Troligen utgör såväl inomhuskemikalier som PBDE samt BPA i burkmat och isoflavoner från torrfoder en risk. Dessutom kan det tänkas att mat- och vattenskålar i plast skulle kunna läcka plastkemikalier såsom ftalater och på så sätt öka husdjurens exponering för potentiellt sköldkörtelstörande ämnen. Att det enbart är katten av våra husdjur som skulle påverkas av sådana ämnen i vår inomhusmiljö är inte troligt utan det är med stor sannolikhet även så att hundar påverkas. Detta eftersom även de borde utsättas för BPA i burkmat och isoflavoner i torrfoder, utöver det faktum att de vistas i exakt samma inomhusmiljö som katterna. Dock är det tänkbart att katter är känsligare än andra arter eftersom de saknar vissa typer av UDPGT eller uttrycker sådana enzym i väldigt låga nivåer (Court & Greenblatt, 2000). Avsaknaden eller otillräcklig nivå utav metaboliserande enzym skulle kunna medföra en undermålig metabolism och elimination av TH som då skulle ansamlas och orsaka en hypertyreodism. Forskning på huruvida dessa typer av UDPGT som katter har brist på faktiskt är involverade i metabolismen av sköldkörtelstörande ämnen skulle dock behövas för att kunna dra några sådana slutsatser. En ytterligare anledning till att forskning gjorts mer på katter än hundar är troligen att forskarna ser en möjlighet i att använda katter som en modell

för människans hypertyreodism (Dye *et al.*, 2007). Detta är en väldigt intressant synvinkel varför det vore bra med mer forskning på även katt utöver den forskning som behövs på övriga husdjur.

Avslutning

Sköldkörtelhormonsystemet är komplext och det stora antalet angreppspunkter för ämnen samt ämnens samverkan gör det ytterst svårt att forska på området. Ämnen kan, som Figur 1 visar, interagera med alltifrån syntesen och frisättningen av TH till metabolismen och exkretionen av TH. Genom att störa hjärnans reglering, påverka olika enzymer, hämma inbindningen till transportproteiner samt ha en antagonistisk eller agonistisk verkan på TR kan sköldkörtelstörande ämnen ge upphov till såväl hypertyreos som hypotyreos. Eftersom djur oftast exponeras för flera olika ämnen i lägre nivåer och inte enskilda i höga nivåer skulle det som tillägg till denna litteraturstudie vara väldigt intressant att studera sköldkörtelstörande ämnens samverkan. Det framgår klart att det finns tyroida störningar hos såväl vilda isbjörnar och pantrar som tama katter, men det är högst oklart om det beror på sköldkörtelstörande ämnen. Det kan dock antas att det är en bidragande orsak till störningarna. Möjligheterna att utforma studier på ett sådant sätt att det skulle kunna bevisas att sköldkörtelstörningar hos djur beror på exponering av sköldkörtelstörande ämne, och inte något annat, är begränsade. På grund av detta får vi nöja oss med att hitta troliga samband. Trots dessa begränsningar är mer forskning gällande ämnens påverkan på djurs sköldkörtelhormonsystem önskvärt, i hopp om att förstå fler sköldkörtelstörande ämnen och deras samverkan på ett djupare plan.

REFERENSLISTA

- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U. & Main, K. M. (2012). Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355(2), pp 240–248 (Health Impacts Of Endocrine Disrupters).
- Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., Skakkebaek, N. E. & Main, K. M. (2006). Environmental chemicals and thyroid function. *European Journal of Endocrinology*, 154(5), pp 599–611.
- Clewell, R. A., Merrill, E. A., Narayanan, L., Gearhart, J. M. & Robinson, P. J. (2004). Evidence for competitive inhibition of iodide uptake by perchlorate and translocation of perchlorate into the thyroid. *International Journal of Toxicology*, 23(1), pp 17–23.
- Cocktaileffekt gör kemikalier giftigare. [online]. Available from: <http://ki.se/forskning/cocktaileffektgor-kemikalier-giftigare>. [Accessed 2016-03-13].
- Court, M. H. & Greenblatt, D. J. (2000). Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. *Pharmacogenetics*, 10(4), pp 355–369.
- Dye, J. A., Venier, M., Zhu, L., Ward, C. R., Hites, R. A. & Birnbaum, L. S. (2007). Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans? *Environmental Science & Technology*, 41(18), pp 6350–6356.
- Facemire, C. F., Gross, T. S. & Guillette, L. J. (1995). Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environmental Health Perspectives*, 103(Suppl 4), pp 79–86.
- Georgescu, B., Georgescu, C., Dărăban, S., Bouaru, A. & Pașcalău, S. (2011). Heavy Metals Acting as Endocrine Disrupters. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 44(2), pp 89–93.
- Guo, W., Park, J.-S., Wang, Y., Gardner, S., Baek, C., Petreas, M. & Hooper, K. (2012). High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: house dust a primary source? *Environmental toxicology and chemistry / SETAC*, 31(2), pp 301–306.
- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V. & Angerer, J. (2007). Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(5), pp 623–634 (Children's Environment in Central Europe - Threats and Chances Results of an International Workshop held on November 21-24, 2006 in Osnabrück).
- Jones, B., Lindquist, N. G. & Bergman, A. (2009). Miljögifter möjlig orsak till hypertyreos hos katt. *Svensk Veterinartidning*, 61(4), pp 17–22.
- Jugan, M.-L., Levi, Y. & Blondeau, J.-P. (2010). Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. *Biochemical Pharmacology*, 79(7), pp 939–947.
- Kemikalieinspektionen (2015-11-03) Kemiska ämnen. <http://www.kemi.se/vagledning-for/konsumenter/kemiska-amnen> [2016-02-29]
- Kirszenbaum, Abraham.L. & Tres, Laura.L. (2012). *Histology and cell biology, an introduction to pathology*. 3 uppl. Philadelphia:elsevier saunders. pp 555-560
- Kuiper, G. G. J. M., Kester, M. H. A., Peeters, R. P. & Visser, T. J. (2005). Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 15(8), pp 787–798.
- Livsmedelsverket (2015-11-16) Dioxiner och PCB. <http://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-ochinnehall/oonskadeamnen/miljogifter/dioxiner-och-pcb/> [2016-03-05].

- Länsstyrelsen Örebro län. (utan datum). *Miljögifter - miljögifter i vatten*.
<http://www.lansstyrelsen.se/orebro/Sv/miljo-och-klimat/vatten-och-vattenanvandning/miljoproblem-och-atgarder/miljogifter/Pages/index.aspx> [2016-03-14]
- Maqbool, F., Mostafalou, S., Bahadar, H. & Abdollahi, M. (2016). Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sciences*, 145, pp 265–273.
- Meerts, IA, van Zanden, JJ, Luijks, EA, van Leeuwen-Bol, I, Marsh, G, Jakobsson, E, Bergman, A & Brouwer, A 2000, 'Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*', *Toxicological Sciences*, vol. 56, no. 1, s. 95-104.
- Mensching, D. A., Slater, M., Scott, J. W., Ferguson, D. C. & Beasley, V. R. (2012). The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)? *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 75(4), pp 201–212.
- Pearce, E. N. & Braverman, L. E. (2009). Environmental pollutants and the thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(6), pp 801–813 (Drugs and Thyroid).
- Peterson, Göran. (November 2009) Utmattning och hypotyreoos Biokemi bakom aktuell diagnos. Kemi och bio-teknik, Chalmers. Available from:
<http://publications.lib.chalmers.se/records/fulltext/101130.pdf> [2016-03-16]
- Peterson, M. (2012). What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), pp 804–818.
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., & Henderson, G. (2016). Rang and Dale's pharmacology. 8uppl. Kina:Elsevier Churchill Livingstone. pp 418-423.
- Santini, F., Vitti, P., Ceccarini, G., Mammoli, C., Rosellini, V., Pelosini, C., Marsili, A., Tonacchera, M., Agretti, P., Santoni, T., Chiovato, L. & Pinchera, A. (2003). In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(10), pp 950–955.
- Sharan, S., Nikhil, K. & Roy, P. (2014). Disruption of thyroid hormone functions by low dose exposure of tributyltin: An in vitro and in vivo approach. *General and Comparative Endocrinology*, 206, pp 155–165.
- Sjaastad, Øystein V., Hove, Knut & Sand, Olav. (2010). Physiology of domestic animals. 2 uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. pp 239-245
- Villanger, G. D., Jenssen, B. M., Fjeldberg, R. R., Letcher, R. J., Muir, D. C. G., Kirkegaard, M., Sonne, C. & Dietz, R. (2011). Exposure to mixtures of organohalogen contaminants and associative interactions with thyroid hormones in East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environment International*, 37(4), pp 694–708.
- Världsnaturfonden (2015-08-21) *Isbjörn* <http://www.wwf.se/vrt-arbete/arter/1125759-isbjrn> [2016-03-21]