

År 2010 före insjuknande  
i hypotyreos samma år.



Mars 2016 Levaxinbehandlad,  
sjukskriven i fem år med kvar-  
stående hypotyreosymtom.



# Uppdatera hypotyreos- behandlingen – NU!

**Sköldkörtelsjukdomar ökar, särskilt hypotyreos, låg ämnesomsättning, som nu drabbar så många, bör definitionsmässigt klassas som folkhälsosjukdom. Diagnos och behandlingsregim från 1960-talet behöver uppdateras till 2000-talets forskning. Bristen på uppdaterade kunskaper drabbar alltför många som därför tvingas kvar i hel- eller deltidssjukskrivningar. Samhällskostnaderna för denna patientgrupp är mycket stor. Familjen drabbas hårt när någon medlem inte har full arbetskapacitet vare sig för familj eller för arbete. Historierna om unga drabbade mammor som under flera år förlorat sin fulla närvaro för sina småbarn berör särskilt. Hur länge ska vi missunna en stor patientgrupp adekvat behandling för att kunskaperna om sköldkörtelhormonerna är bristfälliga och gamla?**

Det finns tre gamla myter om hypotyreosbehandling som är dags att avliva.

Den första myten hävdar att om TSH-värdet ligger inom referensområdet så är patienten eutyroid d v s sköldkörtelhormonnivån är densamma som hos en "icke sköldkörtelsjuk" och anses därmed korrekt behandlad. Påståendet, att om hypofysens TSH- produktion faller inom referensområdet så når sköldkörtelhormonerna ut i alla vävänder, måste förpassas till den tidigare sköldkörtelhistorien. Det som i stället gäller är att om vävnaderna har normal tillgång på sköldkörtelhormoner, så är det ett resultat av många olika processer som leder till konverteringen av T4 till det aktiva hormonet T3.<sup>1</sup>

Den andra myten att om TSH-värdet hos behandlad patient ligger pressat eller under nedre referensvärdet så är patienten överbehandlad och hypertyreoid.

Den tredje myten att lågt/pressat TSH orsakar för-  
maksflimmer och osteoporos, benskörhet.

TSH-värdet är inte något mått på om sköldkörtelhormontillgången i alla vävander i kroppen är tillräcklig. På cellnivå är det dejodinasenzymer som reglerar detta genom att de aktiverar eller inaktiverar T3 vilket får betydelse för vår hälsa, inte TSH som nu rådande dogm.<sup>2,3</sup>

De selenberoende dejodinasenzymer finns i tre former D1, D2 och D3. D2 finns framförallt i hjärnan, hypofysen, sköldkörteln, brun fettvävnad och hjärtat. D1 förekommer särskilt i levern och i njurarna. D3 är ett enzym som inaktiverar T4 till reverse T3, rT3.

T4 transporteras över specifika och energikrävande transportvägar i cellmembranet.<sup>4</sup> T3 bildas genom att dejodinasenzymer D1 eller D2 kopplar bort en jodatombild från ytterringen i T4. D3 däremot bildar det inaktiverande T3 som benämns reverse T3, rT3, genom att en jodatombild från innerringen i T4 kopplas bort. D3 kan även koppla bort en jodatombild från rT3 varvid T2 bildas, ett hormon som är särskilt aktivt i mitokondrierna och viktigt för energibildningen.

D1 sitter i plasmamembranet till lever- och njurcellerna. Denna placering gör att T3 snabbt kommer ut till blodbanan. D1 står för ungefär 80 % av det i blodet cirkulerande T3 medan 20 % kommer direkt från sköldkörteln. Om hela sköldkörteln bortopereras eller slås ut av radioaktivt jod eller av inflammation är det inte säkert att konverteringen av T4-behandlingen ökar T3 till den ursprungliga nivå som upprätthölls med den friska normala sköldkörteln. Detta är en av förklaringarna till varför många patienter inte blir återställda med bara T4-substitution/Levaxin utan först med T3-tillägget Liothyronin.

D2 sitter i cellmembranet till det endoplasmatiska retiklet (ER) och till golgi apparaten. Placeringen gör att T3 kommer närmare cellkärnan, verkar genomiskt och via dess starka antioxidativa effekt skyddar de nybildade proteiner mot den oxidativa stressen.<sup>5</sup>

### TSH-värdet regleras av D2

TSH-värdet regleras av D2 som styr T4 konverteringen till T3 i hypotalamus/hypofysen. Det föreligger en särskild känslighet för T4 i hypotalamus/hypofys vilket gör att D2 ökar konverteringen till T3 varvid TSH blir lågt. I övriga vävander regleras T3-konverteringen, för att undvika alltför hög T3-koncentrationen, av ubiquitin som binds till D2 om T4 blir för högt. Ubiquitin formförändrar den aktiva formen av D2 som är en dimer till den inaktiva monomeren. Ubiquiteringen är den molekylära förklaringen till varför patienter med Levaxinbehandling får lägre T3 i blodet jämfört med friska individer. Ubiquiteringen i hypofysen skiljer sig från övriga vävander. I hypofysen inaktiveras inte D2 av högt T4, som i övriga vävander, med den följden att T3-nivå här blir högre och det ger därför en lägre TSH-insöndring<sup>6</sup>. Systemet innebär att hjärnans sköldkörtelhormonsättning, som skiljer sig åt från övriga kroppen, favoriserar hjärnan på bekostnad av den övriga kroppen. Sköldkörtelhormonerna är viktiga för mitokondrierna och energiproduktionen. Hjärntrötthet, kognitiv svikt och eller depression kan bero på sköldkörtelhormonbrist och nedsatt energiproduktion i hjärnan.<sup>7,8,9</sup>

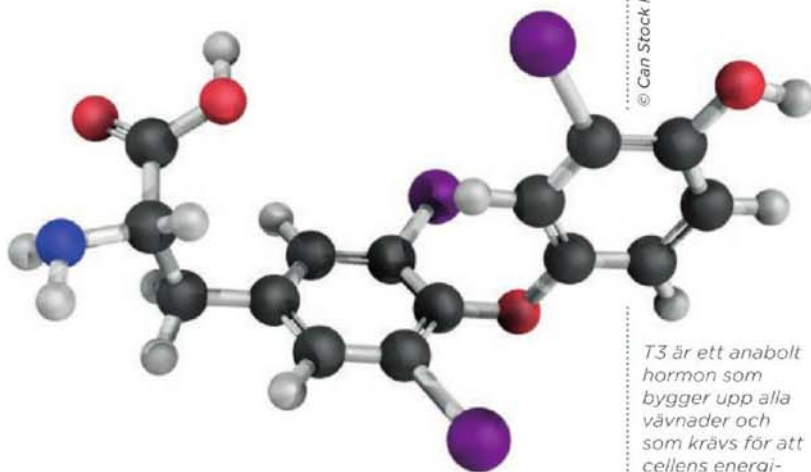
Brist på T3 i hjärtvävnaden leder till nedsatt kodning av muskelproteinerna som bygger upp hjärtmuskulaturen. Bristen leder till hjärtsvikt som i sin tur orsakar förmaks-



Levaxin, preparatet för hypotyreoos-behandling, kan orsaka hypotyreoos på vävnadsnivå utan att TSH är inblandad.

flimmer. Lågt T3 i hjärtat gynnar den oxidativa stressen som orsakar hjärtmuskelskador.<sup>10</sup> Arytmier av typ ventrikulära extraslag förekommer ofta vid hypotyreoos. När hjärtat stimuleras av för mycket T3, oavsett TSH-värdet, får man ett ökat adrenalinpåslag vilket leder till att hjärtat slår snabbare och hårdare. Betablockare minskar detta stresspåslag i avvaktan på dosminskning eller annan behandling.

Osteoporos, benskörhet orsakas av T3-brist, inte av ett lågt TSH till följd av sköldkörtelhormonsubstitution.<sup>11,12</sup> Däremot vid endogen överfunktion i sköldkörteln dvs T4/T3 ligger högt i blodet och TSH är starkt pressat, det som vi kallar giftstruma, då kan T3 "speeda på" för hårt och kroppen bryts ned. Ett lågt TSH vid behandling med sköldkörtelhormon kan inte jämföras med ett lågt TSH vid giftstruma. I stället för att styra TSH med Levaxin/T4 till referensområdet som gäller för icke sköldkörtelsjuka bör man fokusera på T4 och T3 i blodet 24 timmar efter senaste tablettintaget. Om denna nivå ligger över övre referensvärdet då är dosen för hög oavsett om TSH är pressat. Om patienten har kvarstående symptom som kan hänföras till hypotyreoos och värdena ligger i nedre referensområdet bör i stället dosen ökas.



© Can Stock Photo Inc. / iStockphoto

T3 är ett anabolt hormon som bygger upp alla vävander och som krävs för att cellens energiproduktion ska fungera. Liothyronin innehåller syntetiskt T3.

### Oxidativ stress

Likaväl som könshormonerna avtar i medelåldern, en minskning som för många är påtaglig och kännbar, så avtar även sköldkörtelproduktionen. D1, enzymet som står för en stor del av andelen T3 i blodet, minskar i aktivitet med åldern vilket gör att T3 i perifer vävnad minskar, denna minskning avspeglas inte med stigande TSH. D2-aktiviteten i hypofysen tycks förbli relativt oförändrad vilket leder till fortsatt hög T3-koncentration i hypofysen och därmed ett relativt oförändrat TSH-värde. Samtidigt som T3 minskar i perifer vävnad ökar D3-aktiviteten vilket gynnar reverse T3, rT3, det inaktiverade T3. Denna pool av rT3 kan under åldrandet dejodineras vidare av D3 till T2.<sup>13</sup> T2 är ett sköldkörtelhormonderivat som har specifik effekt i mitokondrierna och som utgör förutsättningen för ATP-produktionen och cellens tillgång till energi.<sup>14</sup>

Åldrandet sker i mitokondrierna. Med lägre T3 mins-



September 2016 efter fem månaders NDT behandling, arbetar nu 75 %

patienten som sköldkörtelsjuk, trots att patienten har låg metabolism på cellnivå.

### Kombinationsbehandling har bättre positiva metabola effekter

TSH kan inte längre tilldelas status som The Golden Standard. Forskningen har kommit längre än vad som gällde på 1960-talet när TSH kunde identifieras och mätas. Det är viktigt att även bedöma de perifera T4/T3-nivåerna. Våra referensvärden utgörs av statistiskt material från en grupp friska individer, de avspeglar inte individens referensnivå. Referensvärdena får sedan även gälla både för sjuka och för behandlade, troligen till men för de sjuka behandlade. Patientens anamnes måste tillmätas större betydelse än vad sker i dag när man bara förlitar sig på ett laboratorievärde. Alla hypotyreospatienter kan inte förklaras med en och samma patofysiologi och dessutom bara får tillgång till ett preparat som har den "biverkan" att det aktiva hormonet T3 minskar. Levaxin, preparatet för hypotyreosbehandling, kan även orsaka hypotyreos på vävnadsnivå utan att TSH är inblandad. Vidare, det syntetiska T4 är inte helt bioekvivalent i alla dimensioner med det naturliga hormonet. Även om T4 via D2 hämmar TSH sekretionen så är det inte någon garanti för att det omvandlas till det naturliga och bioaktiva T3 i alla vävnader.

De molekylära förändringar som orsakas av Levaxin/T4-tillförsel förklarar varför många patienter inte blir fullt återställda med Levaxin utan först med T3-tillägget, Liothyronin. Enligt gammal uppfattning orsakar T3 benskörhet och förmaksflimmer och läkare har ibland "förbudits" skriva ut preparatet till patienter. Som ovan redovisats är det snarare tvärtom. En studie som analyserade kombinationsbehandling Liothyronin och Levaxin under en behandlingsperiod på 17 år, jämfört med bara Levaxin, visade att T4/T3-behandlingen inte orsakade förmaksflimmer eller osteoporos.<sup>23</sup>

Kombinationsbehandlingen har bättre positiva metabola effekter än enbart Levaxin och bör övervägas till patienter som metabolt syndrom, hjärt-kärlsjukdom och övervikt.<sup>24</sup> Det finns många studier som talar för kombinationsbehandling antingen med de syntetiska eller med den biologiska behandlingen i form av Natural Desiccated Thyroid, NDT, torkat svinsköldskörtelextrakt.<sup>25,26,27,28,29</sup>

Rädslan och motståndet mot tilläggsbehandling med T3 kan bero på okunskap om dess betydelse för vår hälsa. T3 är ett anabolt hormon som framförallt bildas på cellnivå av D2, förutsatt att det inte föreligger genvarianter som stör dess aktivitet, det har starka antioxidantiska egenskaper och är ett nödvändigt hormon för mitokondriegenesen (nybildningen av mitokondrier) och ATP-produktionen.

Om man väljer Liothyronin som tillägg till Levaxinbehandling bör man starta med låga doser 5-10 mcg vilket kan ökas till två gånger dagligen beroende på klinisk effekt. Liothyronin absorberas snabbt och har kort halveringstid vilket gör att det är svårt att få en jämn T3-nivå, önskemål om en slow-release beredning har framförts av forskare. För en stor grupp Levaxinbehandlade hypotyreospatienter återställs TSH till referensvärdet men T3 sjunker vilket förklarar kvarstående hypotyreosymtom. Om patienten dessutom har den mycket vanliga genvarianten D2Thr92/Ala som orsakar hypotyreos på vävnadsnivå blir patienten inte återställd med bara Levaxin.

” Patientens anamnes måste tillmätas större betydelse än vad sker i dag när man bara förlitar sig på ett laboratorievärde.

kar mitokondrienybildningen och mitokondriefunktionen avtar vilket leder till en kraftig ökning av de reaktiva syreradikalerna, ROS, samtidigt som det antioxidantiska systemet försvagas. Det är denna obalans, benämnd oxidativ stress, som triggar i gång det inflammatoriska systemet som leder till cellskador och celledöd. T3 har starka inflammationshämmande egenskaper.

Hypotyreos fångas inte alltid med blodprov. Man kan ha låg ämnesomsättning i olika vävnader i kroppen orsakat av defekt T4/T3 upptag i cellerna eller av nedsatt aktivitet i de jodinaserna D1 och D2 och eller av ökad D3 som inaktiverar T3 utan att det avslöjas med förhöjt TSH.<sup>15</sup> Vidare kan man ha en genvariant för D2 Thr92/Ala som är så vanlig att den beräknas förekomma hos 25 – 30 % av befolkningen. Genvarianten har kopplats till övervikt, insulinresistens, typ 2 diabetes, nedsatt bentäthet, osteoartit och nedsatt välmående.<sup>16,17,18,19,20,21</sup> Denna genvariant kortar halveringstiden för D2 och ökar dess proteosomala nedbrytning. Sköldkörtelhormonerna i blodet eller TSH-nivån påverkas inte men T3 på cellnivå blir lägre samtidigt som den oxidativa stressen ökar, en ökning som skadar proteinsyntesen och antas kunna förklara en del neurodegenerativa sjukdomar. Det förefaller som denna genvariant endast har minimala eller inga metabola ogynnsamma effekter hos yngre friska individer men med ökad ålder och avtagande sköldkörtelfunktion får det konsekvenser.<sup>22</sup> Denna D2 variant kan kompenseras med T3-behandling.

Om det lab. mässigt föreligger ett relativt högt T4, vilket ger lågt TSH, och ett lågt T3 i kombination med symtom på låg ämnesomsättning kan det tyda på defekt upptag av T4 och nedsatt konvertering till T3. Ett lab. värde med denna konstellation kan få doktorn att avfärda

Hypotyreo behandlingen måste individualiseras<sup>30,31</sup>

Om vi inte kan verifiera en misstänkt diagnos med blodprov eller annan undersökning tilldelas patientens anamnes ingen högre trovärdighet. Förutom att vi lever längre med sänkta hormonnivåer för flera hormonaxlar så översköls vi av en mängd osynliga kemiska hormonstörande ämnen. Vi är dagligen utsatta för hormonstörande ämnen som påverkar sköldkörtelhormonerna på cellnivå utan att det avslöjas i våra traditionella blodprover.<sup>32</sup>

Nyare studier har påvisat att polybromerade difenyleter, PBDE, ämnen vanliga i flamskydd, hämmar D2 i hjärncellerna vilket leder till låga T3-koncentrationer med påverkan på kognitionen.<sup>33</sup> Låga nivåer ger lägre ATP, den oxidativa stressen med dess följdverkan ökar. Det krävs bara små mängder av dessa hormonstörande molekyler för att vi ska påverkas skadligt. Många mediciner kan störa mitokondriefunktionen, andra kan blockera sköldkörtelhormonreceptorer, senast i raden av dessa preparat är Voltaren.<sup>34</sup> Blockeringen påverkar inte TSH-nivån, återigen det som sker på cellnivå återspeglas inte i förhöjt

TSH, en förhöjning som läkaren kräver för att diagnosen hypotyreo ska kunna gälla.

T3 som tillägg till Levaxin/T4 behandling ger positiva metabola effekter. Flertalet av våra folkhälsosjukdomar bottnar i bristande T3 och ATP- tillgång på cellnivå, en brist som gynnar det inflammatoriska tillståndet i vävnaderna och som slutligen ger vävnadsskador och celledöd.

Alltför många hypotyreo behandlade patienter är hel- eller deltidssjukskrivna för att gamla riktlinjer och trosuppfattningar fortfarande gäller. Om det inte snarast blir en ändring för diagnos och behandling, ett ansvar som faller på läkarna, kommer det stora ohälsotoalet med svåra socio-ekonomiska konsekvenser att bestå. ■



#### HELENA ROTH SVENSSON

Spec allmänmedicin

Författare "Sköldkörteln och mitokondrierna"

lak@heroscare.se

www.heroscare.se

#### Referenser:

1. Klein Irwin, Ojamaa Kaie. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. N Engl J Med vol 344 No 7. February 15, 2001 p 504, p 507.
2. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu A T, et al. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy. Wien Klin Wochenschr 2005 Sep;117(18):636-40.
3. Hoermann R, Midgley J E, Giacobino A, et al. Homeostatic equilibria between free thyroid hormones and pituitary thyrotropin are modulated by various influences including age, body mass index and treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 2014 Dec;81(6):907-15.
4. Hennemann G, Docter R, Friesema E C, et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. Endocr Rev 2001 Aug;22(4):451-476.
5. Abdalla S M, Bianco A C. Defending plasma T3 is a biological priority. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Nov;81(5):633-41.
6. Werneck de Castro J P, Fonseca T L, Ueta C B, et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. J Clin Invest 2015 Feb;125(2):7698-1.
7. Cortés C, Eugenin E, Aliaga E, et al. Hypothyroidism in the Adult Rat Causes Incremental Changes in Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neuronal and Astrocyte Apoptosis, Gliosis, and Deterioration of Postsynaptic Density. Thyroid 2012;22(9):951-963.
8. Markova N, Chernopiatko A, Schroeter C A, et al. Hippocampal gene expression of deiodinases 2 and 3 and effects of 3,5-diiodo-L-thyronine T2 in mouse depression paradigms. Biomed Res Int 2013;2013:565218.
9. Hage Mirella P, Azar Sami T. The Link between Thyroid Function and Depression. J Thyroid Res 2012;2012:590648.
10. Rooth Svensson Helena, Sköldkörtelhormonerna och hjärtat. Medicinsk Access nr 3 2016.
11. Polovina S, Popovic V, Duntas L, et al. Frax score calculations in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism. Hormones (Athens). 2013 Jul-Sep;12(3):439-48.
12. 21. Heemstra K A, Hofstijzer H, van der Deure W M, et al. The type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism is associated with increased bone turnover and decreased femoral neck bone mineral density. J Bone Miner Res. 2010 Jun;25(6):1385-91.
13. de Lange P, Cioffi F, Silvestri E, et al. (Healthy) Ageing: Focus on Iodothyronines Int. J. Mol. Sci. 2013, 14(7), 13873-13892.
14. Fernando Goglia. The effects of 3,5-diiodothyronine on energy balance. Front Physiol. 2014; 5: 528.
15. McAninch Elizabeth A, Jo Sungro, Nailliw Z, Preite, et al. Prevalent polymorphism in thyroid hormone - Activating enzyme leaves a genetic fingerprint that underlies associated clinical syndromes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. December 30, 2014.
16. Dora J M, Machado W E, Rheinheimer J, et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2010 Sep;163(3):427-34.
17. Meulenbelt I, Min J L, Bos S, et al. Identification of DIO2 as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. Hum Mol Genet 2008 Jun 15;17(12):1867-75.
18. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common Variation in the DIO2 Gene Predicts Baseline Psychological Well-Being and Response to Combination Thyroxine Plus Triiodothyronine Therapy in Hypothyroid Patients. J Clin Endocrinol Metab May 2009, 94(5):1623-1629.
19. Canani L H, Capp C, Dora J M, et al. The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jun;90(6):3472-8.
20. Heemstra K A, Hofstijzer H, van der Deure W M, et al. The type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism is associated with increased bone turnover and decreased femoral neck bone mineral density. J Bone Miner Res. 2010 Jun;25(6):1385-91.
21. Butler Peter W, Smith Sheila M, Linderman Joyce D, et al. The Thr92Ala 5' Type 2 Deiodinase Gene Polymorphism Is Associated with a Delayed Triiodothyronine Secretion in Response to the Thyrotropin-Releasing Hormone-Stimulation Test: A Pharmacogenomic Study. Thyroid. 2010 Dec; 20(12): 1407-1412.
22. Leese Graham P, Soto-Pedre Enrique, Donnelly Louise A. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study Clinical Endocrinology (2016), 0, 1-8.
23. Celi F S, Zemskova M, Linderman J D, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3466-74.
24. Hoang Thanh, Olsen Cara H, Mai Vinh Q, et al. Desiccated Thyroid Extract Compared With Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. J Clin Endocrinol Metab March 28, 2013.
25. Pepper Gary M, Casanova-Romero Paul Y. Conversion to Armour Thyroid from Levothyroxine Improved Patient Satisfaction in the Treatment of Hypothyroidism, Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity Volume 2, Issue 3 July-September 2014.
26. Wiersinga W M. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? Eur J Endocrinol. 2009 Dec;161(6):955-9.
27. Nygaard Birte, Winther Jensen Ebbe, Kvetny Jan, et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,30-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. Journal of Endocrinology (2009) 161 895-902.
28. Jonklaas Jacqueline. Risks and safety of combination therapy for hypothyroidism. Expert Review of Clinical Pharmacology Volume 9, 2016 - Issue 8.
29. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jul;97(7):2256-71.
30. Wartofsky L. Combination L-T3 and L-T4 therapy for hypothyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013 Oct;20(5):460-6.
31. Zoeller Thomas R. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. Thyroid. 2007 Sep;17(9):811-817.
32. Roberts S C, Bianco A C, Stapleton H M. Disruption of type 2 iodothyronine deiodinase activity in cultured human glial cells by polybrominated diphenyl ethers. Chem Res Toxicol. 2015 Jun 15;28(6):1265-74.
33. Zloh Mire, Perez-Diaz Noelia, Tang Leslie, et al. Evidence that diclofenac and celecoxib are thyroid hormone receptor beta antagonists. Life Sci 2016 Feb 11;146:66-72.