



Hypothyreos

– den försummade folkhälsosjukdomen

Hypothyreos – låg ämnesomsättning – ett tillstånd som ökar kraftigt. I USA beräknas mer än 8 miljoner patienter vara drabbade. I Sverige behandlas nästan en halv miljon patienter med sköldkörtelhormoner, mörkertalet för drabbade som inte får behandling är troligen mycket stort utifrån att dagens konsensus och riktlinjer bygger på äldre forskning.

I över 100 år behandlades hypothyreospatienter med torkat svinsköldkörtelekstrakt (Natural Desiccated Thyroid, NDT) en behandling som avbröts till förmån för det kemiskt framställda T4 (Levaxin) och med upptäckten av ett enzym, dejodinas, som kopplar bort en jodatom från T4 vilket bildar det aktiva hormonet T3. Man antog därför att dejodinaserna kunde förse alla vävnader med T3 (1).

Det är framförallt T3 och T2, derivat till T3, som med mitokondrierna, cellens kraftverk, styr och reglerar det biologiska livet från befruktning till livets slut. Sköldkörtelhormonerna och mitokondrierna är nödvändiga för fostrets och den växande individens utveckling och tillväxt, för energibalansen, för hjärt-kärlsystemet och för det muskulära systemet samt de kognitiva funktionerna. Kognitiva funktioner inbegriper hjärnans förmåga att ta in information, lagra, minnas och bearbeta informationen.

Kvarstående hypothyreossymtom

I över 30-40 år en har man varit övertygad om att dejodinaserna konverterar T4 till T3 i alla vävnader utan att egentligen veta vad som verkligen händer på cellnivå. Sedan drygt något decennium har forskare blivit allt mer medvetna om att det finns Levaxinbehandlade patienter som trots att TSH och T4 ligger inom referensvärdet har kvarstående hypothyreossymtom. När värdena faller inom de arbiträra ramarna för vad som bedöms normalt sägs patienten vara eutyroid, d v s enligt laboratorievärdena rätt behandlad och därmed frisk, kvarstående symtom anses det inte kunna bero på underbehandling men pa-

tienten kan trots allt ha lågt välbefinnande och metabola komplikationer.

Eftersom hypothyreos är så vanligt och man räknar med att uppemot 12 % inte blir fullt återställda av Levaxin då är det ett stort folkhälsoproblem. För den drabbade är det en tung situation när man förväntas nå full arbetskapacitet utan att ha förmågan att kunna möta dagens krav på stresstålighet. Om en patient har kognitiv påverkan men har sköldkörtelvärden inom referensområdena kommer patienten med all sannolikhet att hänvisas till psykiatrisk mottagning.

Vilka molekylära förändringar kan förklara kvarstående hypothyreossymtom trots Levaxin-T4-behandling och "normala TSH-T4 värden"?

Hypotalamus har särskilt känslighet för T4 vilket betyder att det mesta T4 tas upp och konverteras till T3 i området. Den höga T3-koncentrationen hämmar TRH-TSH-insöndringen vilket betyder att sköldkörtelhormonstimuleringen och därmed sköldkörtelhormonsyntesen minskar.

I perifer vävnad minskar däremot tiden för dejodinasenzymet som ska konvertera T4 till T3 genom att ubiquitin binds till enzymet. Denna bindning förkortar halveringstiden för dejodinaset vilket gör att det inte



Våra fysiologiska system är anpassade för stenåldersmänniskan, anpassningar som var nödvändig för vår överlevnad men som inte alltid är önskvärda i vårt moderna samhälle.

hinner bildas någon större mängd T3. I hypotalamus sker inte samma ubiquitinbindning vilket förklarar den högre T3-koncentrationen (2).

Hjärnans sköldkörtelhormonomsättning är skild från den övriga kroppen och tack vare detta kan hjärnans behov av energi tillgodoses i perioder då födotillgången är begränsad. De perifera energilagren i fettvävnad och muskler kan på så sätt "räcka lite längre" genom att TRH-TSH stimuleringen sjunker och sköldkörtel-





hormonsyntesen begränsas. Våra fysiologiska system är anpassade för stenåldersmänniskan, anpassningar som var nödvändig för vår överlevnad men som inte alltid är önskvärda i vårt moderna samhälle. För att förstå vår hälsa och ohälsa behöver vi ett evolutionärt perspektiv.

Hjärnans behov av energi

En mycket vanlig genvariant DIO2 Thr/Ala som kodar för dejodinasenzymet D2 sänker konverteringshastig-



Genen har kopplats till många av våra moderna vällevnadssjukdomar såsom övervikt, insulinresistens, typ 2-diabetes, osteoporos och nedsatt välbefinnande

heten för enzymet vilket leder till lågt T3 på vävnadsnivå. Denna genvariant avslöjas inte med stigande TSH. Genen har kopplats till många av våra moderna vällevnadssjukdomar såsom övervikt, insulinresistens, typ 2-diabetes, osteoporos och nedsatt välbefinnande (3,4,5,6). Genvarianten beräknas kunna förkomma hos 25-30 % av befolkningen. Enligt evolutionsmedicinsk förklaring så har en selekterad gen oftast en fördel på bekostnad av en nackdel. Fördelen här är att hjärnans behov av energi har kunnat tillgodoses under tider då födotillgången varit begränsad, nackdelen är att i dagens samhälle med över-

flöd på energität kost och många gånger begränsad fysisk aktivitet får vi följsjukdomar av "energiövertankningen" då socker och fett inte hinner förbrännas lika snabbt som energiöverskottet växer.

Genvarianten tycks inte ge komplikationer i yngre år men med ökad ålder och avtagande sköldkörtelhormonsättning på cellnivå får det följderna som skapar våra folkhälsosjukdomar (7). Sköldkörtelhormonproduktionen minskar i tidig medelålder, dejodinasaktiviteten som ska konvertera T4 till T3 avtar utan att TSH stiger vilket är ett krav för att en patient trots uttalade symtom ska få rätt diagnos och behandling (8).

Strålning från trådlösa telefoner och trådlösa datorer

I vårt alltmera trådlösa kommunikationssamhälle och i vårt kemikalieförorenade samhälle ökar de skadliga konsekvenser för våra celler. Bekymret är att dessa föroreningar inte syns och det vi inte ser "det finns inte". En mängd kemikalier i vår närmiljö interagerar och stör sköldkörtelhormonerna på cellnivå utan att det avslöjas i våra blodprover, ämnet har tidigare behandlats i artikel i Medicinsk Access (9).

Sköldkörtelcancer har ökat dramatiskt vilket tillskrivs framförallt strålningen från trådlösa telefoner och trådlösa datorer samt kemiska hormonstörande ämne, en påver-

kan som orsakar oxidativ stress vilket skadar cellerna i sköldskörteln.

Papillär cancer är den vanligaste formen av sköldkörtelcancer och den räknas som en "låg risk cancer" d.v.s. den är inte så aggressiv och hotfull för livet som andra cancerformer kan vara. 10-års överlevnad är mer än 90 % men trots den goda prognosen väcker sköldkörtelcancer ångest i högre grad jämfört med andra allvarligare

” När sköldkörteln opereras bort försvinner cirka 20-30 % av den normala mängd T3 som en frisk sköldkörtel levererar till blodet.

cancerformer. I en nyligen publicerad avhandling om opererade sköldkörtelcancerpatienters mående och välbefinnande 10 år efter diagnos så hade de kvarstående symtom på trötthet, sömnstörningar och irritation. För att minska tröttheten testades tre olika metoder dels ökad Levaxindos så att TSH pressades till låga värden dels kombinationsbehandling T4+T3 och slutligen fysisk aktivitet. Av de tre åtgärderna var det bara fysisk aktivitet som hade effekt på tröttheten, övriga symtom kvarstod (10).

Minnessvårigheter, viktuppgång, trötthet, nedstämdhet

I en annan studie som undersökte patienter som fått sköldkörteln bortopererad fann man att en stor grupp patienter, trots behandling med Levaxin och ett TSH-värde inom referensområde, hade kvarstående hypotyreosymtom i form av minnessvårigheter, viktuppgång, trötthet, nedstämdhet och lågt välbefinnande. När sköldkörteln opereras bort försvinner ca 20-30 % av den normala mängd T3 som en frisk sköldkörtel levererar till blodet. Det är inte säkert att T3-förlusten kompenseras med ökad konvertering. Patienter som inte har någon sköldkörtel kvar är helt beroende av att deiodinaskonverteringen från T4 till T3 fungerar. D2 enzymet står för en stor del av T3-nivån i blodet.

Trots att patienterna hade samma TSH-nivå efter ope-

rationen som före hade 34,3 % lägre T3 efter operationen. I denna grupp var det inte mindre än 63,7 % som hade den vanliga genvarianten DIO2 Thr92Ala d v s genvarianten som har nedsatt konverteringsgrad för T4 till T3 på cellnivå (11).

Forskningen har visat att TSH inte är något direkt mått på balansen av sköldkörtelhormonerna på cellnivå och TSH korrelerar inte heller till graden av hypotyreosymtom (12,13,14). TSH-nivån styrs av D2-aktiviteten i hypotalamus/hypofys vilket i sin tur styrs av T4-upptaget i hypotalamus och det är skilt från övriga kroppen.

Det föreligger inte något "kommunicerande kärlsystem för sköldkörtelhormonerna" mellan hjärnan och övriga vävnader i kroppen. Det som gäller är att TSH-värdet återspeglas av deiodinasaktiviteten i hypotalamus, inte till hormonnivåerna i övriga vävnader. Det som avgör vår hälsa, vårt välbefinnande är tillgängligheten av T4 och dess olika derivat på vävnadsnivå.

I de flesta fall blir patienterna bra på de syntetiska sköldkörtelhormontillskotten men bara för att de sänker TSH är det ingen garanti för att alla patienter blir sköldkörtelhormonåterställda i alla vävnader. Det finns en grupp patienter som endast blir fullt återställda med det biologiska preparatet. Det kan vara svårt för patienten att få behandlande läkare att ansöka om licens för det biologiska preparatet så länge som TSH behåller status som The Golden Standard och så länge som patientens symtom inte tas på allvar utan förpassas till olika förklaringsdiagnoser som oftast hamnar under den psykiatriska ohälsoklassifikationen. ■



HELENA ROOTH SVENSSON

Specialist allmänmedicin
Författare boken "Sköldkörteln och mitokondrierna – samverkan och betydelse för folkhälsan"
www.heroscare.se

Referenser:

- 1 Gereben B, McAninch E A, Ribeiro M, Bianco A. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 nov;11(11):642-652
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common Variation in the DIO2 Gene Predicts Baseline Psychological Well-Being and Respons to Combination Thyroxine Plus Triiodothyronine Therapy in Hypothyroid Patients. *J Clin Endocrinol Metab* May 2009, 94(5):1623-1629
- 7 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
- 8 de Lange Pieter, Cioffi Federica, Silvestri Elena, et al. (Healthy) Ageing: Focus on Iodothyronines. *Int J Mol Sci* 2013 Jul; 14(7): 13873-13892
- 9 Rooth Svensson H. *Kemikalier och sköldkörtelhormonerna.* Medicinsk Access nr 7 2017.
- 10 Hedman C. *Quality of life in patients with thyroid cancer.* Stockholm: Karolinska institutet;2017
- 11 Castagna MG, Dentice M, Cantara S et al. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 102, Issue 5, 1 May 2017, Pages 1623-1630
- 12 Meier C, Trittbach P, Guglielmetti M, Staub J-J, Müller B. Serum thyroid stimulating hormone in assessment of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure. *BMJ* vol 326 8 february 2003.
- 13 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
- 14 Hoermann R 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.

Se även tidigare artiklar i Medicinsk access

"Kemikalier och sköldkörtelhormonerna" nr 7, 2017.
"Hypotyreos, subklinisk hypotyreos och vävnadshypotyreos" Nr 1, 2017.
"Uppdatera hypotyreosbehandling - NU" Nr 6, 2016.
"Sköldkörtelhormonerna och hjärtat" Nr 3, 2016.