



Sköldkörtelhormo

Hypotyreos är den dolda och den försummade folkhälsosjukdomen. Hypotyreos, låg ämnesomsättning, betyder underfunktion i sköldkörteln men kan även bero på att hormonerna på cellnivå inte får effekt.

Hypotyreos drabbar särskilt medelålders kvinnor men man ser även en ökning hos män och ungdomar. Låg ämnesomsättning är så vanligt att det t o m är vanligare än åldersdiabetes.

Såväl det metabola syndromet som hypotyreos uppvisar samma metabola dysfunktioner. Vid T3- och ATP-brist minskar fettförbränningen, glukostransporten över cellmembranet minskar som följd av nedsatt kodning av glukostransportprotein och nedsatt energitillgång för membrantransporten, förändringar som leder till förhöjda blodsocker- och blodfettssnivåer (1).

T3 är ett anabolt hormon som bygger upp alla vävnader och underhåller dessas funktioner. T3 har både en kärldilaterande och inflammationshämmande effekt, vid brist intracellulärt leder det till högt blodtryck och

till en inflammationsprocess. Vid hypotyreos på cellnivå föreligger kraftigt förhöjda intracellulära adhesionsmolekyler, ICAM, molekyler som startar den aterosklerotiska utvecklingen. Den inflammatoriska processen kan ske i kroppens alla vävnader vilket på sikt leder till en långsam celledöd. T4/T3 behandling minskar ICAM, sänker blodfetterna, blodsockret och blodtrycket (2). Brist på T3 ger även nedsatt serotoninsyntes och nedsatt kodning av G-proteinkopplade receptorerna vilka överför hormonsignaler från utsidan till insidan av cellen. T3-brist intracellulärt i hjärnvävnad leder till depression, kognitiv svikt och neurodegenerativ sjukdomsutveckling. T3-brist gynnar osteoporosutvecklingen som följd av den nedsatta kodningen för proteinerna som bygger upp skelettet.

Hjärtmuskelaturen och dess funktion styrs av T3. Intracellulär T3-brist i hjärtat ger nedsatt kodning av hjärtmuskelproteinerna, de longitudinella och circumferentiella muskelfibrernas konstruktion påverkas vilket leder till nedsatt pumpfunktion och nedsatt ejektionsfraktion d v s hjärtsvikt (3).



onerna och hjärtat

Förmaksflimmer, fladder och arytmier orsakas av dilaterade hjärtmuskelfibrer. Ventrikulära extraslag, VES, förekommer ofta vid hypotyreos, medan supra-ventrikulära extraslag, SVES, är vanliga vid hypertyreos. Förmaksflimmerfrekvensen ökar med ökad ålder och vid hypotyreos, däremot är det ovanligt vid hypertyreos (4). T3-brist i hjärtvävnaden får även negativa konsekvenser för mitokondriogenesen, bristen ger färre mitokondrier och därmed mindre ATP samtidigt som de fria syreradikallerna ökar, vilket gynnar den inflammatoriska processen i aterosklerosutvecklingen. Trots normala TSH, T4, T3 i blodet kan T3 i hjärtvävnaden vara låg vilket leder till hjärtsvikt och förmaksflimmer. T4/T3-behandling förbättrar hjärtfunktionen (5). Hjärtmuskeln är den somatiska kroppscell som innehåller flest mitokondrier. Mitokondriell dysfunktion och T3-brist leder till arytmier och hjärtsvikt.

Mortaliteten i hjärtinfarkt hos diabetiker är hög

Typ 2-diabetes och metabolt syndrom är förenade med hög dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar. Den s k Rotterdam-

studien visade att subklinisk hypotyreos, d v s lätt förhöjt TSH men T4/ T3 inom referensnivåerna, utgjorde högre riskfaktor för hjärt-kärl dödlighet än våra vanliga välkända riskfaktorer (6). Denna konstellation av lab. värden skulle flertalet läkare tolka som normal och troligen som mest leda till omkontroll av TSH inom ett halvår till ett år.

Experimentella studier på råttor med inducerad dia-



Intracellulär T3-brist i hjärtat ger nedsatt kodning av hjärtmuskelproteinerna, de longitudinella och circumferentiella muskelfibrernas konstruktion påverkas vilket leder till nedsatt pumpfunktion och nedsatt ejektionsfraktion d v s hjärtsvikt.

betes visade att T3-nivån i hjärtvävnaden var låg medan TSH, T4 och T3 i blodet inte avvek från referensvärdena. T3-tillskott i lågdos förbättrade hjärtfunktionen och resistanskärlen, tillskottet gav inga symtom på hypertyreos (7, 8).

Mortaliteten i hjärtinfarkt hos diabetiker är hög. En förklaring är att de hjärtmuskelförändringar som uppstår vid en infarkt i ett diabeteshjärta inte svarar med den

normala kompensatoriska hypertrofi som sker vid hjärtinfarkt hos icke-diabetiker. T3-brist i hjärtvävnad leder till utebliven kodningen av reparerande proteiner till skadad hjärtvävnad.

T4- och T3- behandling till en diabetes- och hjärtinfarktinducerad rätta visade förbättrad väggtonen, förbättrad hjärtgeometri, ökad ejektionsfraktion, insulinökning och sänkt blodsocker. T4/T3- behandlingen stimulerade AMPK, AMP-activated proteinkinase, vilket i sin tur stimulerade mitokondriesyntesen. AMPK är cellens sensor som, vid lågt ATP och via olika signal-system ökar substrattillgången för glukos- och fettsyreförbränning, gynnar ATP-syntesen. T3 är ett hormon med mycket starka reparerande egenskaper och inotrop verkan (9).

Det är det intracellulära T3 och inte TSH i blodet som har betydelse för kardiovaskulära variabler som högt BMI, högt blodtryck och insulinresistens (10). De metaboliska dysfunktionerna som övervikt, förhöjda blodfetter, högt blodtryck och insulinresistens föreligger både vid metabolt syndrom och vid hypotyreos och vid båda tillstånden föreligger en ATP- och T3-brist på cellnivå (11).



Vid lågt T3 i hjärtat är stresshormonsystemet redan påslaget och med ökad "akut emotionell stress" på redan stressat hjärta kan det utlösa en infarkt.

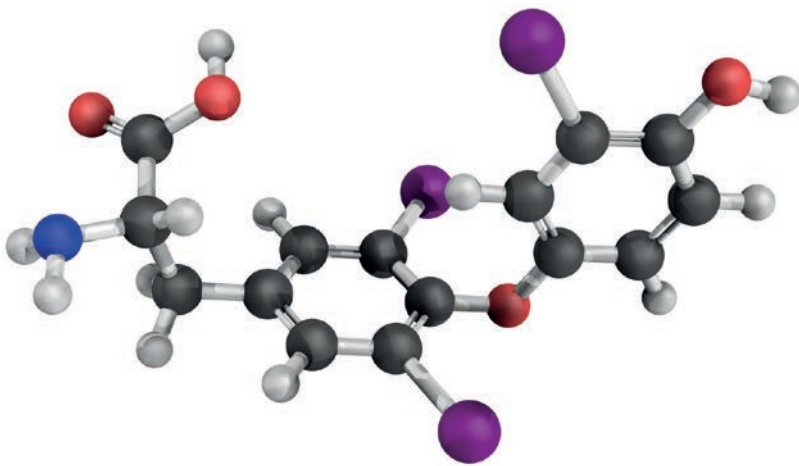
Aktuell forskning har visat att T4-behandling förutom att det sänker TSH och höjer T4 i blodet så minskar T3 i blodet! T4-behandling substituerar för den skadade eller den bortopererade sköldkörtelns T4- produktion men inte för dess normala T3- produktion (14). Det är högst sannolikt att den T4-behandlade hypotyreosgruppen med Takotsubo som följd av T4-behandlingen fick lågt T3 både i blodet och i hjärtvävnaden, en brist som gynnade kardiell vävnadshypotyreos och sympatiko-adrenergt kompensatoriskt påslag i hjärtat.

Hos frisk individ råder ett jämviktstillstånd TSH - T4 - T3 men inte vid ett patofysiologiskt tillstånd.

Vid substitutionsbehandling med T4, som vanligtvis är Levaxin, ökar T4 i blodet, TSH-nivån sjunker men även T3 i blodet sjunker till följd av den sänkta dejodinasaktiviteten som svar på det högre T4 i blodet (15). Endast kombinationsbehandling T4/T3 kan säkerställa rätta nivåer i alla vävnader (16, 17). Det är dejodinaserna i cellmembranen som styr T3-tillgången intracellulärt och som får betydelse för hormoneffekterna, det är inte TSH som reglerar sköldkörtelhormonerna på cellnivå. TSH-nivån regleras av dejodinaskonverteringen T4 till T3 i hypofysen, inte av vad som sker i övriga vävnader.

Hypotyreospatienter som har den traditionella monoterapien med T4 får sänkt dejodinasaktivitet och därmed sänkt T3 såväl i blodet som intracellulärt.

Följande fall får illustrera detta: En 74-årig kvinna radiojodbehandlades vid 50 års ålder, i efterföljandet mått bra på Levaxin 100 mcg. För tre år sedan kognitiv försämrade varför hon fick tillägg med T3 i dosen 5-10 mcg till Levaxin 50 mcg. Hon mådde bättre men när hon sedan fick intermittenta förmaksflimmer sattes T3 ut och Levaxin-dosen ändrades till 75 mcg. Med denna dos är TSH 0.3, T4 20 och T3 3.7. Hon har försämrats och uppvisar hypotyreosymtom från flera organ, livskvaliteten är extremt låg (det finns inga omgivningsfaktorer som annars skulle kunna förklara denna upplevelse). Lab. mäsigt talar det för nedsatt T4-konvertering, T4 är relativt högt och T3 lågt. Hon har uppmanats att absolut inte öka Levaxindosen och inte heller ta T3 för arytmirisk. Den långvariga T4-behandlingen har troligen på sikt orsakat lågt T3 i hjärtvävnaden och med sänkt T4-dos i kombination med liten dos T3 var hon på vävnadsnivå fortsatt undersubstituerad vilket skapade förutsättningarna för hjärtflimmer.



T3 är ett anabolt hormon som bygger upp alla vävnader och underhåller dessas funktioner. Liothyronin innehåller syntetiskt T3.

Normalt föreligger ett samspel mellan sympatiko-adrenerga systemet och sköldkörtelhormonerna. Om T4/T3 sjunker ökar noradrenalin och adrenalin och vid hypertyreos sjunker i stället stresshormonerna. Vid långvarig obehandlad hypotyreos på cellnivå ökar stresshormonerna (12). Vid hypotyreos kan adrenalinpåslaget ge förhöjd puls och hjärtat bli "stressat".

"Brustet hjärta"- T3-brist?

Takotsubo även kallat "brustet hjärta" är en form av hjärtinfarkt som saknar de vanliga ischemiska infarktförändringarna. Man har sett en korrelation mellan akut emotionell stress och "brustet hjärta". Men kan det finnas ett samband mellan lågt T3 i hjärtvävnaden och "brustet hjärta"?

Vid lågt T3 i hjärtat är stresshormonsystemet redan påslaget och med ökad "akut emotionell stress" på redan stressat hjärta kan det utlösa en infarkt. På ultraljud ser

Våra referensvärden för TSH ligger för högt

T4/T3 behandling ger inte förmaksflimmer, om dosen är för hög vilket den är om T4/T3 ligger över övre referensvärdena 24 timmar efter senaste tablettintag, då får man i stället ett adrenalinpåslag i hjärtat. I avvaktan på effekt av dossänkning kan en liten dos beta-blockare ges. Ett suppresserat TSH vid T4- och eller T4/T3 behandling är inte tecken på överdosering! En frisk individ däremot, som har ett suppresserat TSH, har troligen en endogen överproduktion.

Mycket talar för att våra referensvärden för TSH ligger för högt. 95 % av befolkningen har ett TSH < 2.5. Kaukasisk befolkning har ett TSH medelvärde 1.40 och Afro-amerikaner 1.18. Ett TSH-värde över 1.53 bedöms indikera en begynnande sköldkörteldysfunktion (18).

Det är dags att revidera TSH-nivån och dess status som Golden Standard för bedömning av sköldkörtelfunktionen och för bedömning om hormonbehandling är rätt eller inte (19, 20). Det är även dags att uppdatera kunskaperna om en mycket vanlig genvariant för D2, dejodinasenzym 2, som förekommer hos kanske 25-30% hos befolkningen, en variant som ger lågt T3 i hjärnvävnaden och där endast T3-tillägg till T4-behandling ger kognitiv förbättring (21, 22, 23). En annan genvariant



Det är dags att revidera TSH-nivån och dess status som Golden Standard för bedömning av sköldkörtelfunktionen och för bedömning om hormonbehandling är rätt eller inte.

som på cellnivå ger ökad D3-aktivitet minskar konverteringen T4 till det aktiva T3 vilket ger ett lågt T3, högt rT3 (reverse T3 = inaktivt T3) samt högt T4 och detta sker utan att hypofysen och TSH är inblandade (24). Labmässigt ger det ett högt T4, ett lägre TSH och lågt T3, en konstellation som inte är avvikande i labsvaret och doktors tolkning blir att värdena är helt normala och patienten kan därför inte vara sköldkörtelhormonsjuk. Genvarianterna som har varit energisparande har gynnats under evolutionen men de krockar i dag med det moderna samhällets krav på hög prestationsförmåga

under hög stressnivå högt upp i åldrarna. ■



HELENA ROTH SVENSSON

spec. allmänmedicin

Författare "Sköldkörtel och mitokondrierna - samverkan och betydelse för individ och folkhälsa"

lak@heroscare.se

www.heroscare.se

Referenser:

1. Hage Mirella, Zantout Mira S, Azar Sami T. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. Journal of Thyroid Research Volume 2011 Article ID 439463.
2. Bilgir B, Bilgir O, Calan M, Calan O, Isikyakar T. Subclinical hypothyroidism: Comparison of adhesion molecule levels before and after levothyroxine therapy. J Int Med Res. 2014 Jun;42(3):806-14.
3. Tadic M, Ilic S, Kostic N, et al. Subclinical hypothyroidism and left ventricular mechanics: a three-dimensional speckle tracking study. J Clin Endocrinol Metab 2014 Jan;99(1):307-14.
4. Klein Irwin, Ojamaa Kaia. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. N Engl J Med vol 344 No 7. February 15, 2001 p 504, p 507.
5. Liu Y, Redetzke RA, Said S, et al. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 May;294(5):H2137-43.
6. Hak A Elisabeth, Pols Huijbert A P, Visser Theo J, et al. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132:270-278.
7. Weltman Nathan Y, Ojamaa Kaia, Schlenker Evelyn H, et al. Low-Dose T3 Replacement Restores Depressed Cardiac T3 Levels, Preserves Coronary Microvasculature and Attenuates Cardiac Dysfunction in Experimental Diabetes Mellitus. Mol Med 2014; 20(1): 302-312.
8. Zhang Y, Dedkov EI, Lee B, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction-heart failure model. J Card Fail 2014 Dec;20(12):1012-9.
9. Mourouzis I, Giagourta I, Galanopoulos G, et al. Thyroid hormone improves the mechanical performance of the post-infarcted diabetic myocardium: a response associated with up-regulation of Akt/mTOR and AMPK activation. Metabolism 2013 Oct;62(10):1387-93.
10. Luna-Vazquez Fabiola, Cruz-Lumbreras Rosalia, Rodríguez-Castelán Julia, et al. Association between the serum concentration of triiodothyronine with components of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and diet in euthyroid post-menopausal women without and with metabolic syndrome. SpringerPlus 2014, 3:266.
11. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. J Diabetes Res. 2013;2013:390534. Epub 2013 Apr 4.
12. Silva J Enrique, Bianco Suzy D C. Thyroid - Adrenergic Interactions: Physiological and Clinical Implications. Thyroid 2008 Feb;18(2):157-165.
13. Aggarwal Sourabh, Papani Ravikanth, Gupta Vishal. Can thyroid break your heart? Role of thyroid in Takotsubo cardiomyopathy: A single center retrospective study. Int J of Cardiology 2015 April vol 184:545-546.
14. Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB, et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. J Clin Invest 2015 Feb;125(2):7698-1.
15. Hoermann Rudolf, Midgley John E M, Larisch Rolf, Dietrich Johannes W. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homeostasis during thyroxine treatment? Eur J Endocrinol 2013 Jan 17;168(2):271-280.
16. Schmidt U, Nygaard B, Jensen EW, et al. Peripheral markers of thyroid function: the effect of T4 monotherapy vs T4/T3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. Endocr Connect 2013 Feb 8;2(1):55-60.
17. Escobar-Morreale Héctor F, Obregón Jesús M, Escobar del Rey Freansisco, Morrelae de Escobar Gabriella. Replacement Therapy for Hypothyroidism with Thyroxine Alone Does Not Ensure Euthyroidism in All Tissues, as Studied in Thyroidectomized Rats. J Clin Invest 1995;96:2828-2838.
18. Wartofsky L. Combination L-T3 and L-T4 therapy for hypothyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013 Oct;20(5):460-6.
19. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT, et al. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy. Wien Klin Wochenschr 2005 Sep;117(18):636-40.
20. Hoermann R, Midgley JE, 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.
21. Meulenbelt I, Min JL, 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.
22. Panicker Vijay, Saravanan Ponnusamy, Vaidya Bijay, 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.
23. 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, 2015; jc.2014-4092.
24. Peeters Robin P, vav der Deura Wendy M, Visser Theo J. Genetic variation in thyroid hormone pathway genes; polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. Eur J Endocrinol Nov 12006:655-662.