

Primär hypotyreos ("låg ämnesomsättning") (underfunktion av sköldkörteln)

Denna skrift handlar om primär hypotyreos, där felet finns i sköldkörteln och framförallt beror på autoimmun sjukdom med produktion av autoantikroppar och lokal inflammation.

Jag har fokuserat på varför man inte mår bra trots behandling och normala prover och vad man kan göra för att må bättre/bra.

Primär hypotyreos är en vanlig sjukdom, en folksjukdom, som drabbar sköldkörteln hos ca 3-5 % av befolkningen i alla åldrar, vanligare hos vuxna och 4 -5 ggr vanligare hos kvinnor. Vanligaste orsaken är en autoimmun inflammation (tyreodit).

OBS sköldkörtelfunktionen kan tillfälligt vara nedsatt vid och/efter svår sjukdom, subakut tyreoidit (virusutlöst), utmattningssyndrom eller anorexi med viktnedgång. Detta är kroppens försvar och försök att spara cellarbete=energi för att använda energin till läkning och tex vid anorexi minska ytterligare viktminskning. Många får under denna fas levaxin (T4) och en del får liothyronin (T3) om TSH är lätt förhöjt. Ibland är vid dessa tillstånd TSH inom referensområdet och T4 lågt (se sid 8, obs sekundär hypotyreos bör då utredas). Man har inte några antikroppar, dvs det är ingen autoimmun sjukdom. De allra flesta kan så småningom sluta med levaxin och liothyronin och sköldkörtelfunktionen kommer att vara normal.

För diagnos av autoimmun tyreoidit - Hashimotos tyreoidit krävs:

1). förekomst av autoantikroppar som immunförsvaret (B-lymfocyter) bildat mot enzymer/proteiner i sköldkörteln (tex TPO- och tyreoglobulin-antikroppar) och höga TSH med Fritt T3 och T4 inom nedre referensområdet eller lägre.

Eller

2). biopsi (liten bit vävnad som fås med hjälp av finnålspunktion av sköldkörteln) som visar förekomst av inflammatorisk bild med lymfocyter (en viss typ av vita blodkroppar) och höga TSH med fritt T3 och T4 inom nedre referensområdet eller lägre.

och

(3). med erfaren läkares undersökning med händerna av sköldkörteln) samt ultraljud av körteln.

Inflammationen leder till att delar av eller hela sköldkörteln ersätts med ärrvävnad. Då minskar produktioner av sköldkörtelhormonerna T3 (trijodtyronin) och T4 (tyroxin) och för att stimulera ökad produktion=normalisering av dessa hormoner i blodet så ökar TSH (tyreoidea stimulerande hormon). TSH bildas i hypofysen för att reglera produktion av sköldkörtelhormonerna T3 och T4. En ökad TSH produktion kan ibland leda till att sköldkörteln förstoras (=struma). Den blir dock bara måttligt förstörd vid denna typ av inflammation. Då sköldkörtelhormonerna påverkar alla cellsystem i kroppen så är symtombilden mångfacetterad och kan pga av olika känslighet för hormonerna i olika vävnader göra att olika symtom dominerar, vilket betyder att personer med hypotyreos inte har exakt samma symtom. Symtomen påverkas också av hur stor del av sköldkörtelfunktioner som är utslagen, och hur länge det varit så. Orsaken är okänd men anlag för att bilda antikroppar mot

kroppsegna proteiner och därmed en autoimmun reaktion krävs. Det finns hypoteser om flera faktorer som kan starta denna reaktion, tex virus, kost, svår stress och stor sorg.

Symtom vid primär hypotyreos (vuxna).

Trötthet, snabb uttröttbarhet vid ansträngning, dålig kondition, andfåddhet, ibland högt blodtryck, sämre koagulation med ökad blödningsrisk,

frusenhet, viktuppgång, förstoppning, muskel-och ledvärk (ofta små leder), muskelkramper,

oregelbunden mens eller utebliven mens, infertilitet, missfall, graviditetskomplikationer, nedsatt libido (=sexlust),

gulblek hy med viss ansiktssvullnad ofta kring ögonen, sval och torr hud, "non-pitting" ödem (svullnad), torrt risigt hår, låg puls, heshet, perifer neuropati (sockerdrickskänsla och nedsatt känsel i fötterna), långsam hälsene-(Achilles-)reflex, muskelsvaghet, höga blodfetter (kolesterol och triglycerider), anemi (blodbrist, låga EPK), nedsatt njurfunktion, påverkade leverprover (lite höga ALAT), och vid samtidig diabetes ses ofta svängande blodsocker,

långsam i rörelse, tanke och tal, nedsatt koncentrationsförmåga och minne, "hjärndimma", slöhet, nedsatt hörsel, depression, oro, ångest, ibland ökad irritabilitet. Symtomen gör att patienten kan uppfattas som personlighetsförändrad. Hos gamla kan demenssymtom förekomma.

När tyreoidit med autoantikroppar är orsaken så kan även andra autoimmuna sjukdomar förekomma, tex vitiligo (vita pigmentfattiga fläckar på huden), kritvitt hår (=pigmentförändring), B12 brist, celiaki=gluten-intolerans, binjurebarkssvikt även diabetes.

Produktion och reglering av sköldkörtelhormonernas verkan.

TSH reglerar produktionen av T3 och T4, som i sin tur styr TSH produktionen, sk feed-back-reglering för att hålla nivåerna inom normalområdet. TSH regleras även av hjärnan, närmare hypotalamus som producerar hormoner (neuropeptider) som stimulerar eller hämmar produktionen av TSH. Men när TSH-nivån i blodet är hög så beror det oftast på att konc. av T4 och T3 är låga i blodet. Tvärtom när TSH koncentrationen är låg i blodet så beror det oftast på höga serum nivåer av T4 och T3 eller rT3.

TSH produktionen hämmas av kortison, och TSH värdet kan då vara "falskt" lågt eller normalt. TSH stiger vid obehandlad Addisons sjukdom (Kortisonbrist) och T3 aktiviteten är låg, men blir snabbt normalt när sjukdomen är behandlad. Viktigt är att först behandla kortisonbristen!

T4 består av en aminosyra (tyrosin) och 4 jod atomer. Med hjälp av enzymer (DIO1 och DIO2) så spjälkas en jod atom bort och man får T3 som är det mest aktiva hormonet. Detta sker både i blodet och i cellerna efter aktivt upptag av T4 och T3 in i cellerna med hjälp av två transportproteiner (MCT och DATP). T3 transporteras vidare inne i cellen till cellkärnan där det stimulerar via bindning till specifika receptorer (TRalfa 1-3 och TRbeta1-3) produktion av en mängd olika proteiner/signalsubstanser som bla behövs för tillväxt, fettförbränning, energi och värmeproduktion (via tex stimulering av Co-enzym Q10 syntes och mitokondrie-funktion). T4 och T3 stimulerar bildning

och aktivitet av tillväxtfaktorn IGF-1, som reglerar tillväxt, proteinsyntes, sockertolerans och motverkar celledöd.

T3 hormonet kan finnas som en spegelform, så kallad "reversed" T3=rT3 som hindrar T3 effekten i alla celler förutom i hypofysen där rT3 stänger av TSH produktionen. Ett enzym DIO3 omvandlar T4 till rT3= det inaktiva T3, som stänger av TSH produktionen när hjärna vill skydda kroppen (spara energi) vid svält och svår sjukdom tex allvarlig infektion, sepsis (blodförgiftning.)

Hormonerna T4 och T3 transporteras i blodet bundna till proteiner, vilka påverkas av flera faktorer, tex andra läkemedel samt östrogener, graviditet och infektioner därför mäter man fritt T4 och fritt T3, som inte är bundet till något protein.

Fertilitet och Graviditet

För en normal fertilitet och graviditet krävs normal sköldkörtelfunktion (= normala nivåer av TSH, T4 och T3 i blodet). TSH bör vara max 2 mE/l eller lägre och T4 lite högre än normalt under tidig graviditet, då fostret är beroende av mammans hormoner för normal utveckling. Tyvärr har studier i Sverige visat att många (ca 30 %) gravida kvinnor med känd hypotyreoos och levaxin behandling är underbehandlade med levaxin och att ca 9-10 % av gravida även utan känd sköldkörtelsjukdom har ett för högt TSH. Man har således infört screening med TSH bestämning på mödravårdscentraler för att tidigt ge rätt behandling. Underbehandling ökar risken för både missfall, låg födelsevikt, graviditetskomplikationer, ökad blödningsrisk vid förlossning och lägre IQ hos barnet. Störst risk för dessa komplikationer finns om autoantikroppar (=autoimmun tyreoidit) kan påvisas hos mamman.

BEHANDLING

För att återfå en normal cellfunktion, ämnesomsättning, energi och värmeproduktion måste man ersätta hormonerna. Levaxin eller Euthyrox är syntetiskt framställt tyroxin (T4), som är identiskt med det kroppsegna hormonet T4. Levaxin bryts ned i blodet till T3, det aktiva hormonet. Liothyronin är syntetiskt framställt T3 som verkar som det kroppsegna hormonet T3. Levaxin bryts normalt ned långsamt med en halveringstid på ca 7 dagar. Liothyronin, T3, bryts ned snabbare med en halveringstid på ca 1 dag. Ca 70–80 % av det levaxin vi sväljer tas upp i tarmen och transporteras till levern, där det dels omvandlas till T3 och dels bryts ned med hjälp av ett enzymssystem som även används för andra läkemedel. Läkemedel och viss kost, som tas samtidigt med Levaxin/Euthyrox kan påverka upptaget i tarmen. 100 % av det liothyronin vi tar tas upp i tarmen.

Majoriteten av patienter som behandlas med enbart Levaxin mår bra av denna behandling, men ca 15–20 % mår inte bra trots behandling med Levaxin/Euthyrox och ett TSH värde inom normalområdet (så kallade "non-responders"), vilket visats i olika studie, både i Sverige och andra länder tex USA och Danmark.

Kvarstående symtom trots TSH och T4 värden inom referensområdet vid Levaxin/Euthyrox behandling hos så kallade "non-responders"

neuropsykiatriska symtom (ångest, "hjärndimma", trötthet och/eller nedstämdhet)

övervikt

sömnapné

ledvärk

stela blodkärl(endoteldysfunktion) högre blodtryck

nedsatt sockertolerans,

fertilitetsproblem

Det finns flera orsaker till dessa symtom och att man inte mår bra trots

Levaxin/Euthyrox behandling och TSH inom referensområdet

- Har man haft en uttalad hypotyreoos så tar det mycket längre tid (6-12 månader) att återfå hälsan än för TSH värdet att bli normalt
- Levaxin bryts ned snabbare än "normalt" i levern av enzymer. Det finns fler olika polymorfier (mutationer) i dessa enzymer, som gör att levaxin bryts ned snabbare, då behöver man en högre dos eller så bryts medicinen ned långsammare och då behöver man en lägre dos än brukligt.
- läkemedel; *järntabletter, kalcium, kolestyramin minskar upptaget av Levaxin, om man tar dem samtidigt med Levaxin. Vissa hjärt-rytmreglerande medicin och viss anti epilepsi behandling kan också påverka T3 aktiviteten.*

LÅG T3 AKTIVITET

- Konversionen (= dejodering) av levaxin till T3 är beroende av enzymer. Även här kan det finnas polymorfier (genmutationer) som gör att man får för låg T3 aktivitet eller så kan det bero på kraftig övervikt med relativ GH brist. GH behövs för adekvat konversion av T4 till T3.
- Upptaget av T4 och T3 in i cellerna är beroende av transportproteiner, som också kan var muterade så att det inte fungerar 100 %, dvs man tar upp mindre hormon.
- Vid kronisk sjukdom, kronisk inflammation, fasta, svår stress, allvarlig sjukdom så ökar konversion av T4 till rT3. Vi får då för lite aktivt T3 men lågt TSH och ofta normalt till lågt T4. Detta är oftast övergående.
- Brist på selen, zink och tillväxthormon minskar konversion av T4 till T3. (Vitamin A, träning och zink ökar aktivt T3).
- Metabola syndromet/insulinresistens (tex vid övervikt) är förenat med minskad T3 aktivitet (minskade effekten av T3), tex på grund av både höga blodfetter och ökad bukfetma.
- T3 verkar via sex olika former av T3-receptorer i cellkärnan alla med olika effekter/symtom som följd om låg aktivitet; tex så kan förstoppning, mentala symtom eller hjärtsymtom dominera. Dvs olika personer kan ha olika symtom som dominerar.
- kortisol/kortison, höga nivåer hämmar konvertering av T4 till T3 men TSH kan var normalt eller falskt "lågt".

ANDRA ORSAKER ÄN HYPOTYREOS

- Andra orsaker än hypotyreos kan förklara varför man inte mår bra, tex järnbrist, kronisk inflammation, kronisk negativ stress, utmattningssyndrom, depression, posttraumatisk stress, sömnbrist, sömnapné, minskad fysisk muskelaktivitet.
- Prediabetes, diabetes och insulinresistens kan vara förenade med flera symtom som förväxlas med hypotyreos
- Klimakterie-symtom kan förväxlas med hypotyreos och förekomma samtidigt

Hur ska man utreda orsaken varför man inte mår bra trots behandling?

Mäta TSH, fritt T4 och fritt T3, kolesterol, triglycerider, blodsocker och blodvärde (Hb, EPK MCV, MCH) och korrelera dessa värden till symtom (enl ovan) och undersökningsfynd (puls, blodtryck, hudens egenskaper (värme, fuktighet), förekomst av; finvågig skakning i händerna (tremor), livliga eller långsamma reflexer (speciellt hälsene=Akilles reflexen). Kolla TPO antikroppar, tyreoglobulin antikroppar. Det finns flera påvisade autoantikroppar mot sköldkörteln tex Na/Iod symporter ak vid autoimmun tyreoidit, men vi har inte kunskap om hur mycket de påverkar funktionen.

Kolla även S-järn, ferritin, CRP, zink, B12 (kobalamin), leverprover (ALAT, ASAT) och om man misstänker insulinresistens c-peptid (=egen insulinproduktion).

Vid hypotyreos förekommer ofta låga SHBG, östradiol (kvinnor) och testosteron (män) samt sämre koagulation (ökad blödningsrisk), ibland även höga prolaktin i blodet. Låga T4 och T3 kan leda till högre prolaktin (hypofyshormon) via stimulering av ett hormon TRH i hjärnan (hypotalamus). TRH ökar både TSH och prolaktin. Högt prolaktin kan orsaka nedsatt sexlust (libido), trötthet, mensstörning, ofrivillig barnlöshet och hos män lägre testosteron nivåer i blodet. Lågt T4 och T3 kan även ses vid lägre kortisolproduktion och lägre produktion av tillväxthormon IGF-I och tillväxthormon GH.

OBS metodinterferens gör att vi kan få falskt höga eller låga TSH, T3 och T4 värden. Om misstanke på fel värde i relation till symtom så be labbet kolla ev metodinterferens. (Det finns tre olika metoder för att bestämma dessa tre hormoner).

Bedöm behovet av psykologkontakt, dietist och/eller hälsocoach.

De flesta läkemedel innehåller laktos så de med uttalad laktosintolerans måste be sin läkare kolla om tablettarna är laktosfria.

Hur ska man tänka vid behandling av primär hypotyreos?

Levaxin eller Euthyrox används i första hand, obs pröva dig fram till rätt dos. Det finns 8 olika koncentrationer av Levaxin för att kunna dosanpassa individuellt. Levaxin tas upp till 70-80 % i tarmen. Halveringstiden är lång, 7 dagar, men detta kan variera pga mutationer i leverns enzymssystem (se ovan). Kolla effekten efter ca 6 veckor via bestämning av TSH, fritt T4 + fritt T3 och

symtom. Dosjustera och kolla igen efter ca 6 veckor, osv. När värdena har blivit normala och symtomen är borta så har man nått en bra dos. Om symtomen kvarstår och om lågt T3 i relation till T4 och om TSH är högre än 1 - 1,5 pröva att lägga till liothyronin (T3) i låg dos tex ½ tabl à 20 ug = 10 ug först 1 sedan ev. 2 ggr dagl. Börja lågt. OBS T3 har snabb halveringstid och tas upp till 100 % i tunntarmen. Man bör inte behandla med enbart T3 på grund av dess korta halveringstid.

Livsstilsråd är viktigt eftersom många har insulinresistens och/eller det metabola syndromet, vilket påverkar T3 aktiviteten. Mitt förslag är att minska eller undvik alla snabba kolhydrater (= godis, kaffebröd, läsk, juice, allt med extra tillsatt socker, kost baserat på vitt mjöl, vitt ris, minimera fiberfattigt bröd), och processad industri-tillverkad mat =halvfabrikat med många tillsatser, ät inget mellan målen och inget (inga kalorier) på kvällen-natten (försök 12–14 timmars fasta från kväll till morgon). Promenera mint 30 min varje dag och lägg till 30 min tre gånger i veckan med lite intensivare fysisk aktivitet. Be din läkare om FAR (fysisk aktivitet på recept). Metoder för stresshantering och återhämtning rekommenderas. 7–8 timmars god sömn är också viktigt. Behandla höga blodfetter.

Bedöm behov av stödjande samtal.

Om man bedömer att ämnesomsättning är normal med normala nivåer av sköldkörtel-hormoner men ändå inte mår bra så leta andra orsaker än hypotyreos. Extrem övervikt bero oftast inte på primär hypotyreos men kan minska T3 aktiviteten och ge lite högre TSH. Viktnedgång med överviktskirurgi har visat sig normalisera detta.

TSH normala referensområde är 0,4–4.0 mE/l. Det kan dock finnas heterofila antikroppar som ger falskt höga värden, sk metodinterferens. Vid förekomst av B12 brist, vitiligo (pigmentfattiga hudområden och kritvitt hår) och typ 1-diabetes rekommenderas TSH värde lägre än (<) 2,5 mE/l. Vid ofrivillig barnlöshet där man kämpar för att bli gravid eller försöker *in vitro*-fertilisering rekommenderas TSH lägre än (<) 2 mE/L.

NDT, Söndermald svinsköldkörtel, sk naturligt sköldkörtelhormon, rekommenderas ej då man inte vet hur mycket hormoner det innehåller, speciellt de som finns på nätet som "kosttillskott" (dietary supplements) och inte behöver redovisa innehållet. Dessutom kan NDT innehålla andra proteiner/hormoner tex IGF-1 och proteaser som har egna metabola och tillväxtstimulerande eller hämmande effekter. Sköldkörteln innehåller 10-15 ggr så mycket T4 som T3. Det innehåller också jod, fria radikaler och tyreoglobulin. NDT från företaget RLC Labs, Inc. är producerat enbart för receptförskrivning och följer då reglementen med dokumentation av hormon-innehållet i tablettarna; 1 tablett innehåller 9 ug T3 och 38 ug T4. Således innehåller 2 tabl motsvarande 1 tablett T3 (liothyronin á 20 ug) och 75 ug T4 (Levaxin). Enligt föreskrift får konc av aktiva hormoner ej avvika mer ä 10 % mellan olika tillverkningar. Det finns inga metoder att kontrollera små mängder av andra hormoner eller proteiner i NDT.

Subklinisk hypotyreos

Är vanligen tillfälligt/övergående efter behandlad tyreotoxikos (giftstruma, hypertyreos) och subakut virusutlöst tyreoidit men även efter svår sjukdom tex svår infektion, blodförgiftning (sepsis), trauma, svält, hjärtsjukdom, samt vid dåligt reglerad diabetes och psykisk sjukdom. Det kan också vara ett

förstadium till manifest primär hypotyreos tex vid infertilitet, hos gravida med autoimmun tyreoidit i familjen eller hos gamla.

Definieras som förhöjt TSH (högre än 4 mE/L) men med fritt T4 och fritt T3 inom referensområdet och är vanligare än primär manifest hypotyreos, och ökar med åldern. Sköldkörtelproverna inklusive autoantikroppar bör följas för att se om det går över till en manifest hypotyreos.

Förekomst; 3 ggr vanligare hos kvinnor jämfört med män

hos ca 10 % av personer äldre än 55 år

hos ca 17 % av personer äldre än 75 år

Symtom behöver inte förekomma men kan vara:

trötthet, nedstämdhet

högre (diastoliskt) blodtryck på grund av endoteldysfunktion (stela kärl)

högt LDL kolesterol, högt Lipoprotein(a) (=Lp(a))

muskelkramper, muskelstelhet

sömnapné

upprepade missfall, infertilitet (ofrivillig barnlöshet),

hos gravida; missfall, preeklampsi, graviditetsdiabetes, låg födelsevikt, lägre IQ hos barnen

ökar risk för hjärtkärlsjukdom, stroke om yngre än 65 år enligt vissa studier

kan ge demensbild hos de äldre än 75 år enligt vissa studier

Behandling

Levaxin till:

1. gravida (OBS behandling ska ges redan 5-6 graviditetsveckan) vid TSH högre än 2 och vid känd primär hypotyreos, OBS titrera dosen till TSH är lägre än 2 mE/l
2. infertila/upprepade missfall, titrera dosen till TSH lägre än 2 mE/l
3. äldre: överväg pröva mycket låg dos (tex ½-1 tablett á 25 ug Levaxin); OBS titrera dosen långsamt till TSH är ca 2 mE/l. OBS VIKTIGT med försiktig långsam dosökning vid hjärtsjukdom, då en för hög dos kan orsaka hjärtinfarkt och/eller hjärtsvikt.

FÖR MYCKET LEVAXIN/LIOTHYRONIN ORSAKAR BIVERKNINGAR OCH KAN VARA FARLIGT SÄRSKILT HOS ÄLDRE

Symtom vid för höga serumnivåer av fritt T3 och fritt T4 är de samma som vid överfunktion av sköldkörteln (giftstruma, tyreotoxikos, hypertyreos); ORO, ÅNGEST, SVETTNINGAR, VÄRMEINTOLERANS, HÖG ibland oregelbunden PULS, DÅLIG KONDITION, DIARRE, ÖKAD APTIT, BÅDE VIKTUPPGÅNG (om ökad aptit) OCH -NEDGÅNG förekommer, MINSKAD MUSKELMASSA, MUSKELSVAGHET, OCH HÖGRE BLODSOCKER. HOS ÄLDRE; RISK FÖR FÖRMAKSFLIMMER (OREGELBUNDEN PULS), HJÄRTINFARKT OCH HJÄRTSVIKT samt benskörhet med FRAKTURRISK om höga nivåer under längre tid.

Andra orsaker än autoimmun sjukdom till primär hypotyreos hos vuxna,

Primär hypotyreos kan förutom autoimmun tyreoidit även bero på:

1. Jodbrist. Vilket är ovanligt i Sverige. Kan dock förekomma om man inte äter moderat salt och bor i områden med låg jodhalt i jorden, dvs långt från havet och äter närproducerat,
2. tidigare subakut tyreoidit men hypotyreos är då övergående och ej bestående,
3. efter tidigare strålbehandling mot halsregionen eller radiojodbehandling av giftstruma,
4. efter operation av sköldkörteln (tex pga giftstruma, knölsstruma eller tumör)
5. ovanliga former av medfödda tillstånd, som då diagnostiseras redan under barndomen.

Övriga vanliga frågor

När undersöker man sköldkörteln med ultraljud? Svar: När man vill kontrollera orsak till knölig sköldkörtel (knölstruma), vid stor sköldkörtel = struma eller vid koll av fibros/ärrvävnad efter tex inflammation.

När tar man blodprov för bestämning av tyreoglobulin? Svar: För att kontrollera om någon sköldkörtelvävnad finns kvar efter tex operation

Behandlingsmål

Patienten ska må så bra som möjligt utan negativa symtom på grund av för låg T4 och T3 aktivitet.

OBS sekundär hypotyreos (TSH, fritt T4 och T3 är alla låga) beror på för låg TSH produktion från hypofysen, vilket ska utredas avseende hypofyssjukdom tex autoimmun inflammation i hypofysen eller tumör som slagit ut TSH produktionen. Högt TSH med symtom på överfunktion av sköldkörteln kan bero på en TSH producerande hypofystumör. Dessa tumörer är extremt ovanliga.

Januari 2021

Kerstin Brismar

Senior professor i endokrinologi, specialist i endokrinologi

Granskat av Docent Stefan Sjöberg, specialist i endokrinologi

Karolinska Institutet, Stockholm