

Hypotyreoosi

Yleislääkäripäivät 24.11.2022

Leena Norvio

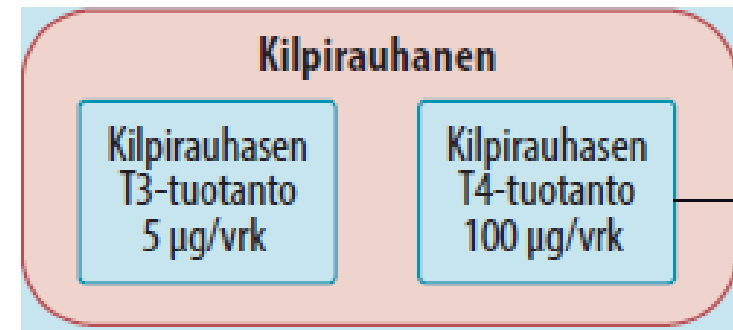
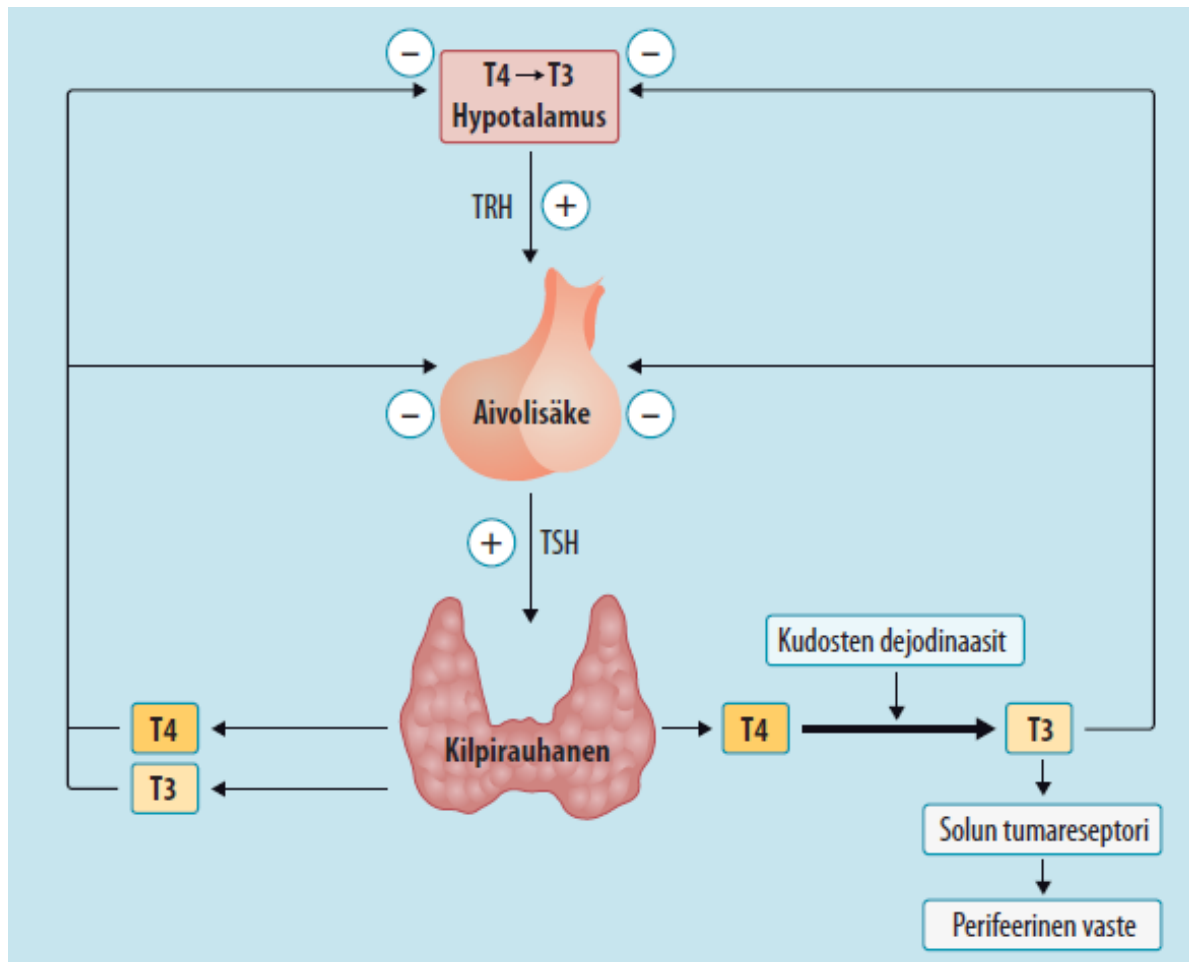
Endokrinologi, osastonylilääkäri

HUS Hyvinkään sairaala

Esityksen aiheita

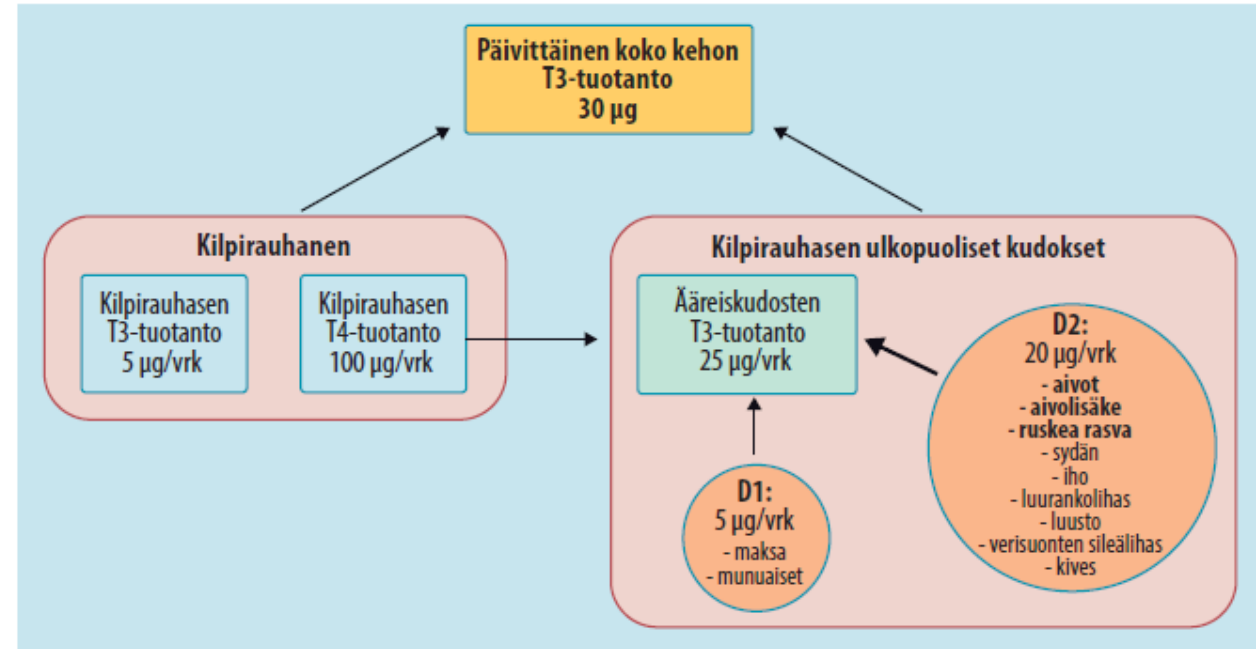
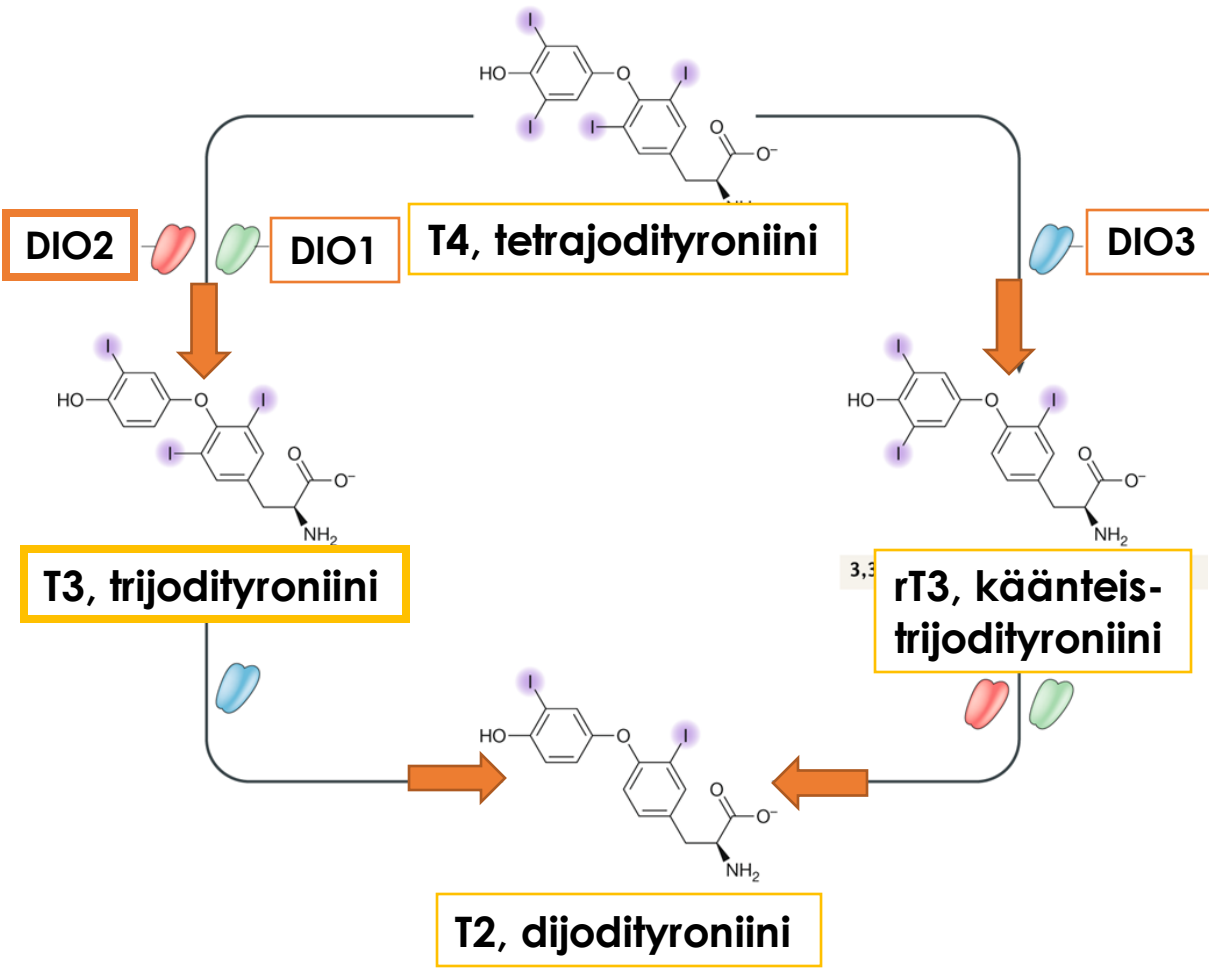
- Yleistä kilpirauhasesta – säätelyjärjestelmät "
- Etiologia ja prevalenssi
- Hypotyreoosin diagnoosi ja tasodiagnostiikka
- Oireet
- Subkliininen hypotyreoosi
- Hoito ja hoidon seuranta
- Yli- ja alihoidon riskit
- Kun potilas ei voi hyvin
- Hämmäntävät kilpirauhaskokeet
- Eriytilanteita
- Yhdistelmähoito

Kilpirauhashormonien tuotanto ja säätely



- Yli 90 % veressä kiertävästä T3:sta ei ole peräisin kilpirauhasesta, vaan kudokset valmistavat sen T4:stä irrottamalla siitä yhden jodimolekyylin
- Kudokset itse säätelivät tätä tapahtumaa omien tarpeidensa mukaan
- Eri elinten tarpeet vaihtelevat

Kilpirauhashormonien tuotanto ja säätely



Dejodinaasiensyymit

- Tärkein tehtävä säädellä kilpirauhashormonien määrää ennen reseptoritasoa
- Säätelevät yksittäisen solun ja elimen tarpeisiin sopivan määrän hormonia
- Dejodinaasien määrää ei voi mitata, sijaitsevat solun sisällä
- Dejodinaasipolymorfia tutkimuksista ei apua hoidon suunnittelussa

Primaarisen hypotyreoosin syitä

TAVALLISIA SYITÄ

- Krooninen autoimmuunityreoidiitti
- Kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkitila
- Radiojodihoidon jälkitila

HARVINAISIA SYITÄ

- Krooninen ei-autoimmuunityreoidiitti
- Kaulan alueen ulkoisen sädehoidon jälkitila
- Kilpirauhasta vaurioittava infiltratiivinen sairaus mm. amyloidoosi, sarkoidoosi, lymfooma
- Vaikea jodin vaje

Autoimmuunityreoidiitti eli Hashimoton tyreoidiitti

- Yleisin kilpirauhasen vajaatoiminnan syy
- Kysymyksessä on hiljainen, yleensä oireeton tulehdussairaus
- Kilpirauhanen saattaa atrofioitua tai suurentua struumaksi
- TPO-vasta-aineet koholla 95%:lla Hashimotossa
 - Muita kilpirauhasvasta-aineita ei tarvitse määrittää
- Jos selkeä vajaatoiminta, ei vasta-ainemääritystä tarvita

Koholla olevat TPO-vasta-aineet ja eutyreoosi

- 5-20% väestöstä koholla, yli 60 vuotiaista 25%:lla
- Suurentunut riski hypotyreoosin kehittymiseen
- Suurimmalle osalle ei kehity hypotyreoosia
- Kertamittaus riittää, seurata niitä ei kannata
- TSH:n seuranta yksilöllisesti, ei välttämätöntä, paitsi fertiili-ikäiset naiset, jos raskaussuunnitelma
- Ei näyttöä siitä, että hypotyreoosin varhainen toteaminen vaikuttaisi merkittävästi potilaan kokonaistilanteeseen

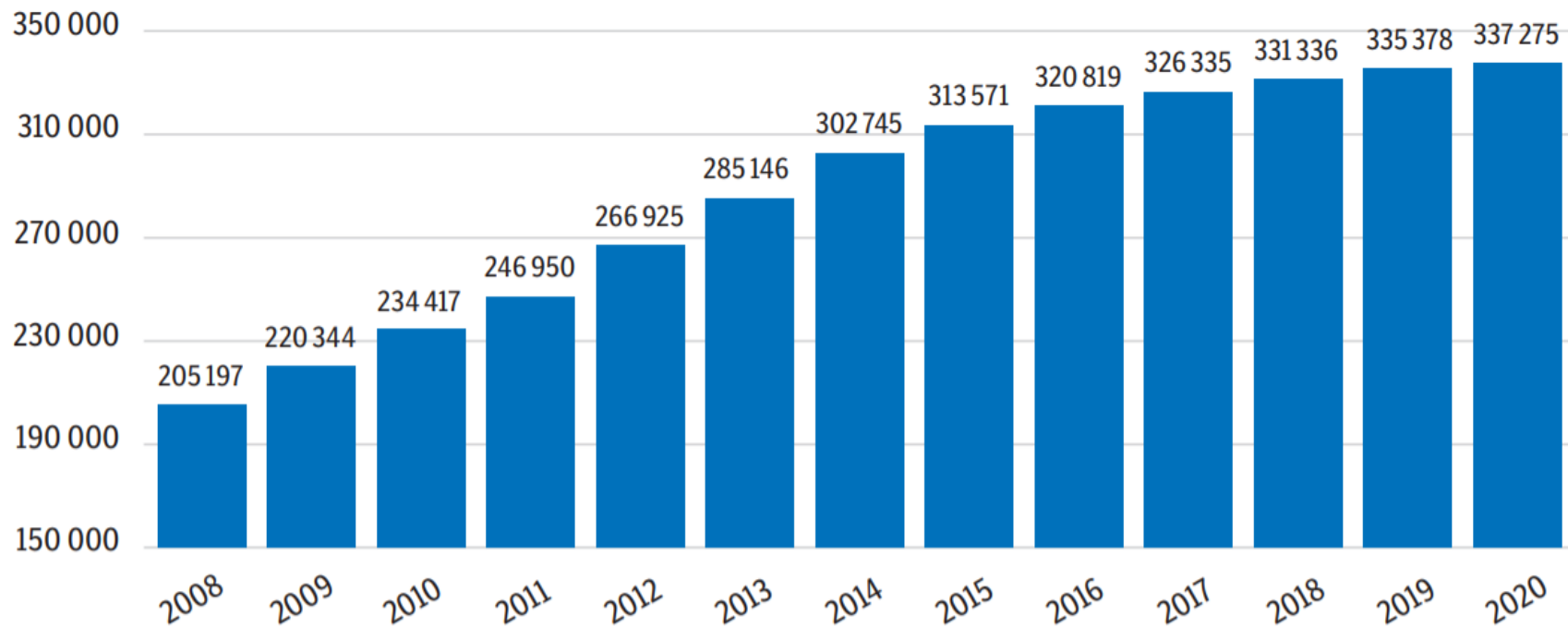
Hypotyreoosin todellinen esiintyvyys?

- Meta-analyysin mukaan kliininen hypotyreoosi pienempi
 - naisilla 0.48%, miehillä 0,18%,
- Subkliininen hypotyreoosi yleisempi
 - naisilla 4,61% ja miehillä 2,83%
 - Usein ohimenevää, vanhemmilla ja ylipainoisilla yleisempää

Madariaga ym. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 99, Issue 3, 1 March 2014, Pages 923–931,

- Iän ja painon myötä TSH nousee, esiintyvyys laskee, kun TSH ikä- ja painovakioidaan

Tyroksiinivalmisteiden käyttö Suomessa

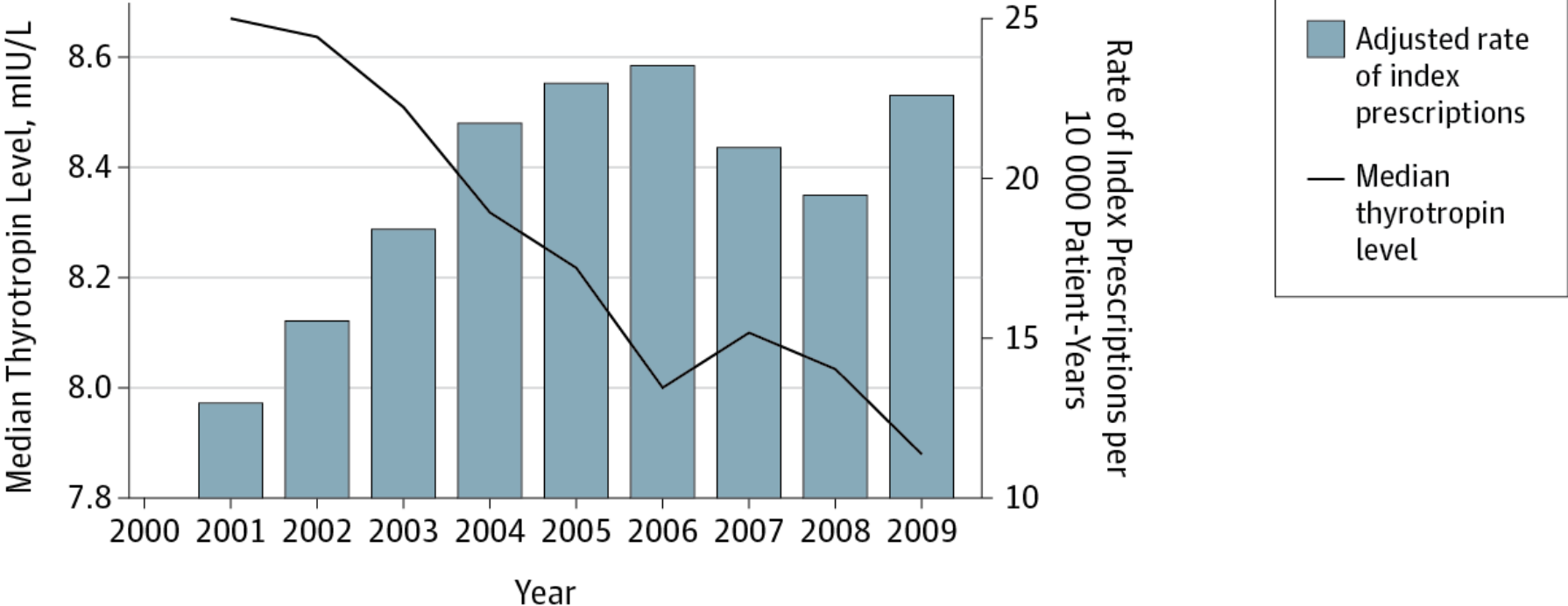


N 5% koko väestöstä käyttää tyroksiinia!?

- Tyroksiinin käyttö on lisääntynyt Suomessa viimeisten 15 vuoden aikana
- Lisäys koskee erityisesti lääkemääräyksiä, joihin ei ole Kelan myöntämää erityiskorvausta
- Eläinperäiset kilpirauhasuutteet: 741 erityislupaa vuonna 2021
- Synteettiset liotyroniinia sisältävät valmisteet: 2387 erityislupaa vuonna 2021
- Yhteensä 0,9% kaikista kilpirauhasvalmisteista käyttävistä

Kilpirauhashormonihoidon aloituskynnys laskenut

Falling Threshold for Treatment of Borderline Elevated Thyrotropin Levels—Balancing Benefits and Risks
 Evidence From a Large Community-Based Study

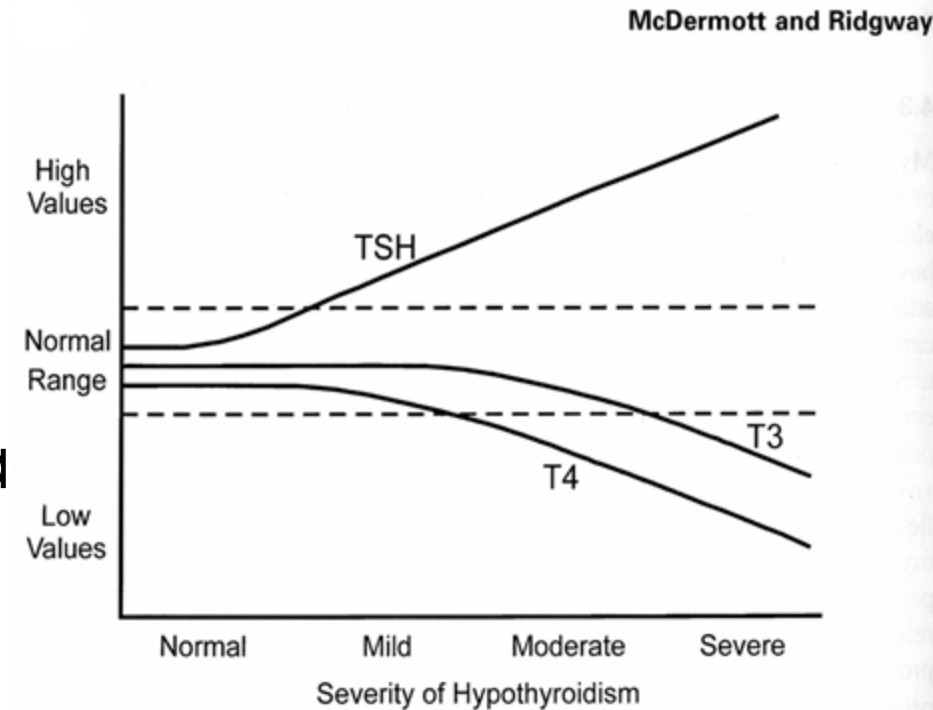


Diagnoosi

- Epäily kilpirauhasen vajaatoiminnasta voi syntyä oireiden perusteella, mutta diagnoosin tulee perustua laboratoriomäärityksiin
 - koska oireet ja kliiniset löydökset ovat epäspesifisiä, samoja oireita esiintyy ilman kilpirauhasairautta hyvin yleisesti
- Oireiden ennustearvo lopullisessa diagnoosissa vain noin 10%
- Uudet oireet ennustavat paremmin hypotyreoosia
- Nuorilla oireita enemmän kuin vanhoilla
- Kohonnut TSH ei välttämättä tarkoita, että potilaalla on hypotyreoosi

Mitä kokeita tarvitaan hypotyreoosin selvittelyssä?

- TSH riittää seulontaan
- Varmistukseen TSH ja T4v
- Hypotyreoosi on jo riittävän selkeä todeta ennen kuin T3V laskee
- Diagnoosivaiheessa T3V on usein vielä normaali elimistön suojaimekanismien ansiosta
- TPOab ei ole välttämätön, jos selkeä hypotyreoosi



Hypotyreoosin tasodiagnostiikka

- Primaari 99%
 - Kliininen (Overt): TSH koholla ja T4v matala, lisäksi oireita ja löydöksiä
 - Subkliininen: TSH koholla ja T4V normaali, ei selkeitä oireita
 - elimistön kompensatiomekanismi, jonka tarkoitus pitää kilpirauhashormonitasot normaalina
- Sentraalinen < 1% - vaatii endokrinologin arvon aina
 - TSH matalahko/normaali ja T4v matala
 - Hypotalamuksen, aivolisäkkeen tai sen varren sairaus
 - Hypotalaaminen (tertiäärinen, TRH puute)
 - Pituitaarinen (sekundaarinen, TSH puute)

HYPOTYREOOSIN LUOKITTELU			
	TSH	T4V	Taudinkuva
Subkliininen hypotyreoosi	↑	N	Oireeton tai lievän hypotyreoosi
Hypotyreoosi	↑↑	↓	Hypotyreoosi
Sentraalinen hypotyreoosi	N tai ↓	↓	Hypotyreoosi

Muut laboratoriolöydökset

- Anemia
 - Dyslipidemia
 - Hyponatremia
 - CK koholla
 - Hyperprolaktinemia
-
- KATSO NÄMÄ VIELÄ

Aikuisten viitearvojen vaihtelua Suomessa

Laboratorio	Menetelmä	Ikäryhmä	VIITEARVOT			Viitearvojen lähde
			TSH mU/l	T4-V pmol/l	T3-V pmol/l	
HUSLAB	Siemens	15-59 v	0,5 - 4,0	11-23	2.6 - 6.3	Siemens (mod.)
FIMLAB	ROCHE	yli 20 v	0,27 - 4,2	11 - 22	3,1- 6,8	Roche
TYKSLAB	ROCHE	yli 20 v	0,3 - 4,2	11 - 22	3,1- 6,8	Roche
NORDLAB	Siemens	15-59 v	0,4 (0,5) - 4,3 (3,6)	11,5 (10,6) - 22,7(22,6)	3,5 (4,0) - 6,5 (7,3)	Siemens, TSH: USA (NHANES III) 2007
ISLAB	ROCHE	15-59 v	0,3 - 4,2	11 - 22	3,1- 6,8	Roche
SYNLAB	Siemens	Aikuiset	0,5 - 3,6	9 - 19	2,5 - 5,7	Ei tietoa
VITA LAB	ROCHE	yli 20 v	0,27 - 4,2	11 - 22	3,1- 6,8	Roche
	Ikäryhmä	Yli 60 v				
	HUSLAB	60-69 v	0.5 - 4.5	USA		Huom!
		70-79 v	0.5 - 6			TSH on glykoproteiini, jonka sokeriketjujen koostumus muuttuu taudeissa ja ehkä myös ikääntyessä !
		yli 80 v	0.5 - 7.5			
						TSH:lle ei ole referenssimenetelmää, mutta harmonisointia on tehty (AACC) Metodien välinen variaatio on selvä.
	NORDLAB	60-69 v	0.5 - 4.3	USA (NHANES III)		
		70-79 v	0.5 - 5.9	Surks MI and Hollowell JG , JCEM, 2007		Käytä aina menetelmäspesifisiä viitearvoja.
		80 v -	0.3 - 7.5			

Ylipainoisten viitearvot väestötutkimuksen mukaan

- Perifeeristen kudosten vähentynyt herkkyys kilpirauhashormoneille/lisääntynyt kulutus ja sitä seuraa kompensatorinen TSH ja T3V nousu
- Leptiini stimuloi TRH:n sekä dejodinaasien toimintaa
- Painonlasku normalisoi TSH:n

BMI kg/m ²	TSH mU/l
25- 29,9	0,6 - 5,5
30-39,9	0,5 - 5,9
≥ 40	0,7- 7,5

Ultraääni?

- Ultraääntä tai ohutneulanäytettä ei tarvita hypotyreoosin diagnostiikassa
- Ylipäänsä ultraääntä ei suositella tehtäväksi kilpirauhasen toimintahäiriön aikana (ellei syöpäepäily)
- Sattumalöydöksinä löytyy paljon seurattavia tai neulanäytteen ottoa vaativia kyhmyjä ja leikattavaa
 - Turhaa huolta ja kustannuksia ilman merkittävää terveyshyötyä,
- Kilpirauhaskarsinooman esiintyvyys on huomattavasti lisääntynyt, mutta kuolleisuus siihen ei ole muuttunut ollenkaan

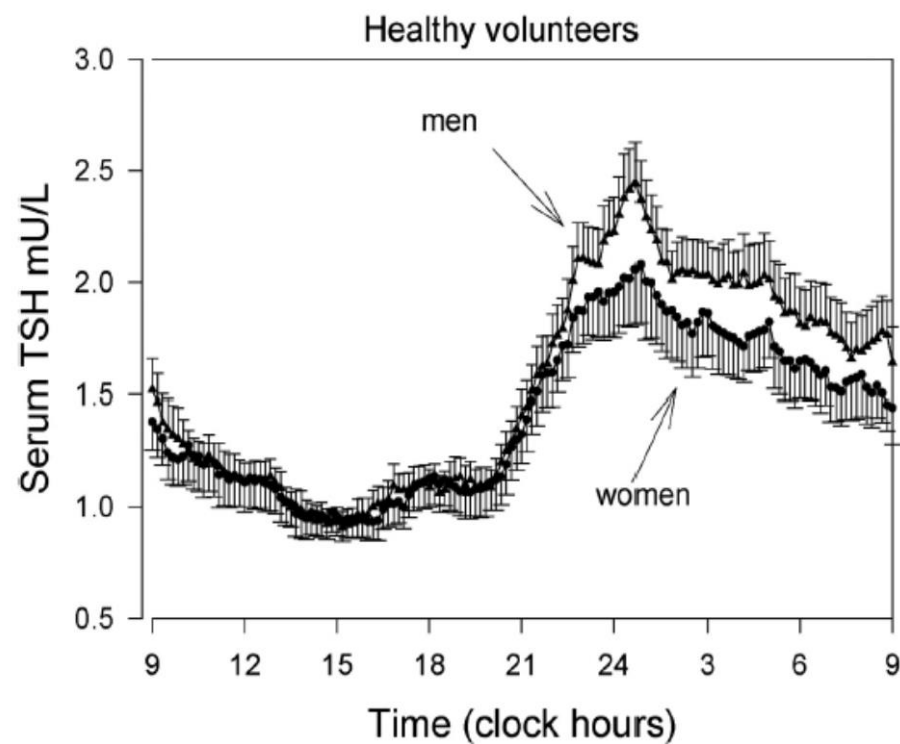


Vrk-rytmi ja TSH

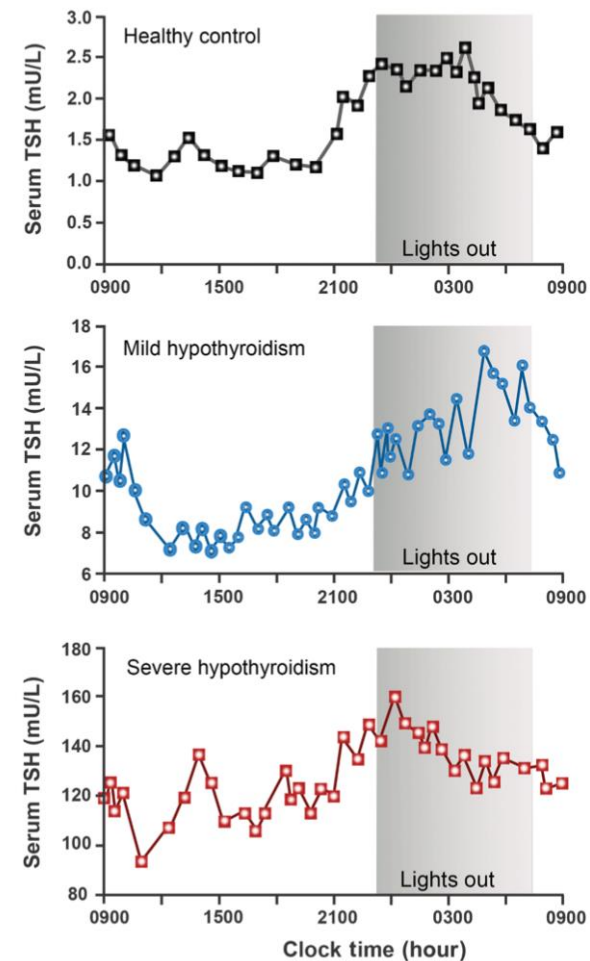
TSH:n saa ottaa iltapäivälläkin!
Kokeiden otto-ohjeet tarkoitus muuttaa

- Pulsatiivinen erityys
- Yöllä kohoaa ja aamulla korkeahko, laskee iltapäivän jälkeen
- Näytteenoton ajoitus on tärkeää, vaikka muutokset eivät ole suuria suhteessa kokonaisvaihteluun !!

Figure 4.



Twenty-four hour serum TSH-concentration time series in 24 healthy men and 22 healthy women. Blood samples were taken every 10 min for 24 h. Blood sampling started at 0900 h. Lights were off between 2300 h until 0730 h next morning. Data are shown as the group mean and SEM. Reproduced with permission of The Endocrine Society from reference 73.



Hypotyreoosin oireet

- Oireilu kilpirauhasen vajaatoiminnan yhteydessä on yksilöllistä
- Oireiden voimakkuus riippuu taudin vaikeusasteesta sekä siitä, miten nopeasti tauti on kehittynyt
 - Oireet ovat voimakkaammat, jos tauti on kehittynyt nopeasti
 - Osa ei koe juuri mitään oireita
- Kaikki kilpirauhasen vajaatoiminnan mahdolliset oireet ovat väestössä hyvin yleisiä
 - Samoja oireita esiintyy monien eri sairauksien yhteydessä
 - Toiminnallisia oireita esiintyy usein, ilman mitään elimellistä sairautta
- Yksittäisen hypotyreoosille tyypillisen oireen takaa löytyy vain harvoin hypotyreoosi

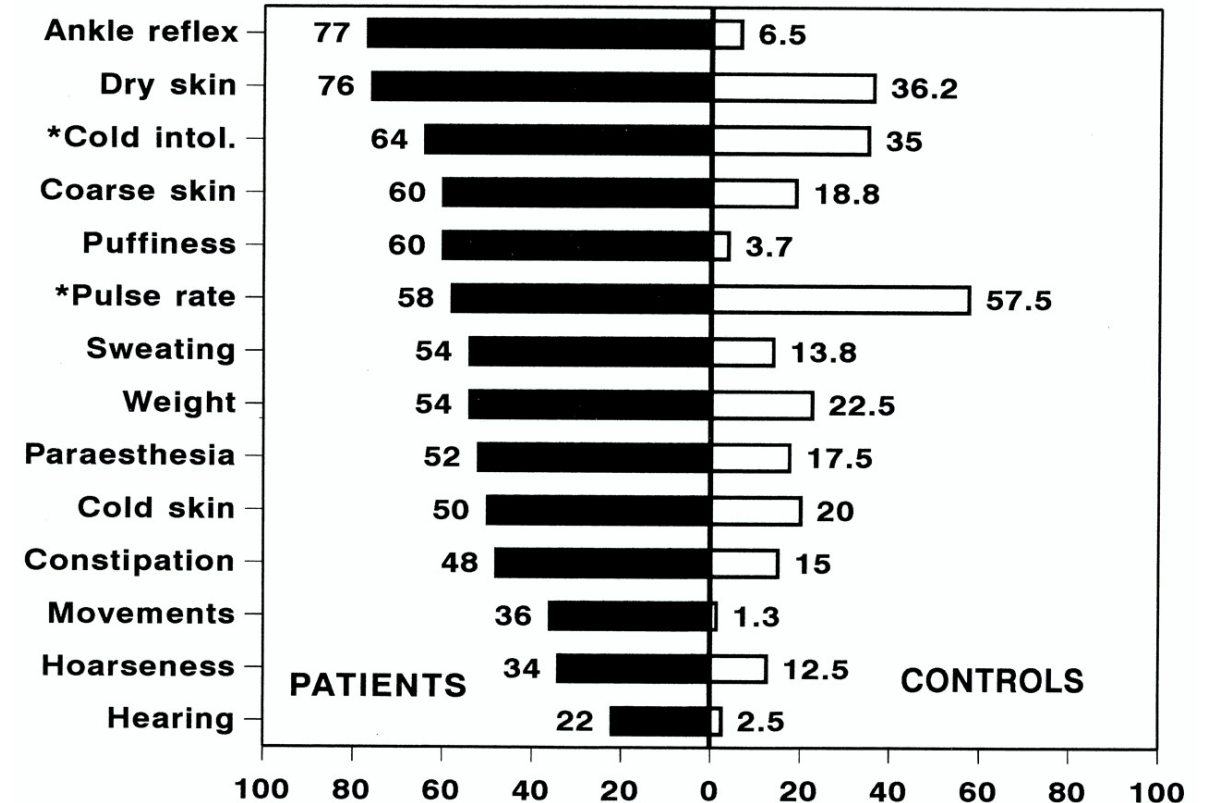
Hoitamattoman hypotyreoosin oireiden yleisyys

Oire	Yleisyys
Heikkous	99
Kuiva iho	97
Karkea iho	97
Hidas puhe	91
Silmäluomien turvotus	90
Palelu	89
Vähentynyt hikoilu	89
Kylmä iho	83
Paksu kieli	82
Kasvojen turvotus	79
Hiusten karkeus	76
Ihon kalpeus	76
Muistihäiriöt	66
Ummetus	61
Painon nousu	59
Hiusten lähtö	57

Oppiportti, Hypotyreoosin oireet

Frequency of hypothyroid symptoms in patients (n=50) and

70 %:lla eutyreoottisista todetaan vähintään 1 hypotyreoosin tyypioire



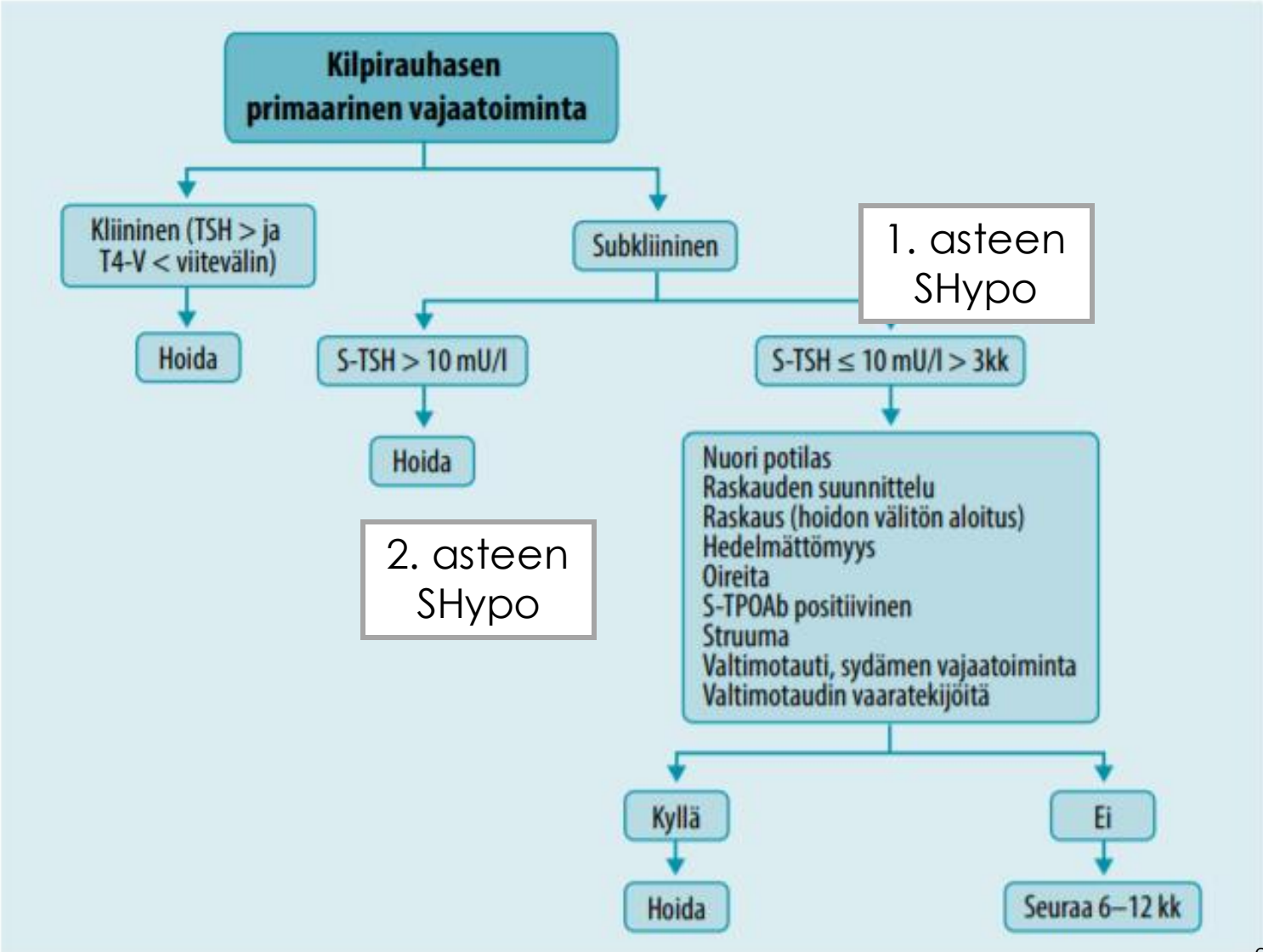
Hoitamattomaan hypotyreoosiin liittyviä muita oireita

- Masentuneisuus
- Ajatuksenkulku hidasta
- Aloitekyvyttömyys
- Liikkeet hitaita
- Hengästyminen
- Lihasheikkous, särky,
jäykkyys
- Kuukautishäiriöt
- Infertiliteetti

Löydökset

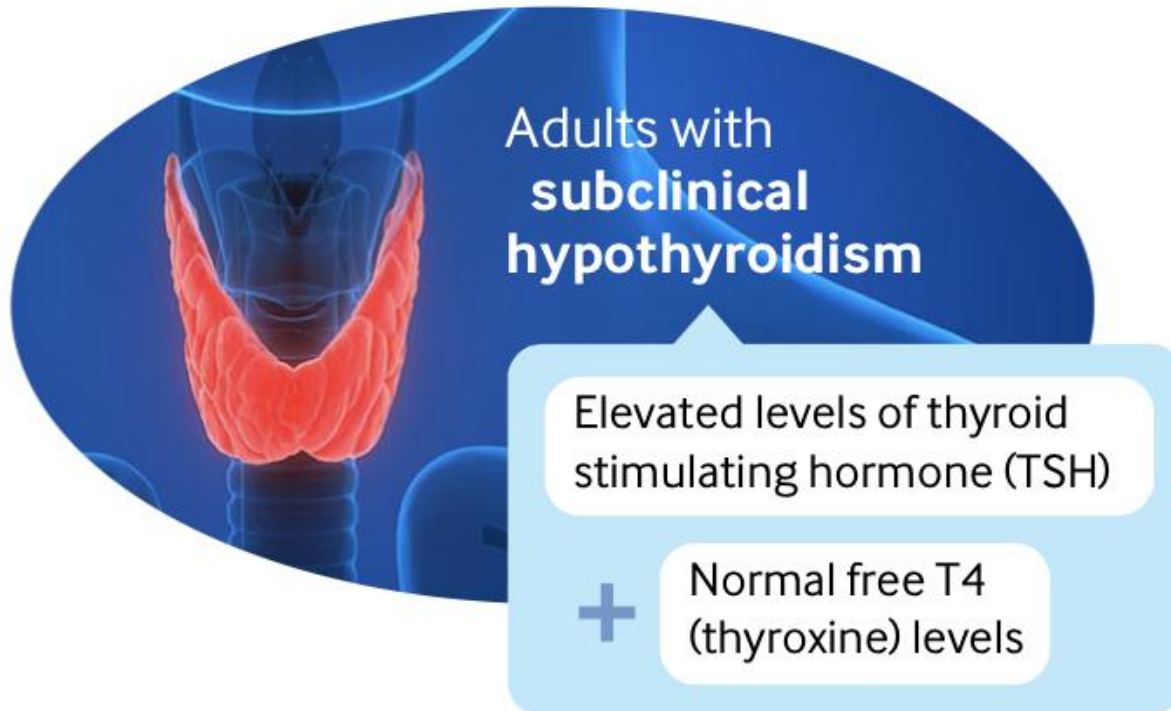
- Kasvojen, raajojen turvotus (turvotus silmien ympärillä)
- Hitaat refleksit
- Kylmä iho
- Paksu kieli
- Äänen käheys
- Struuma tai kutistunut kilpirauhanen
- Hidas syke
- Kohonnut verenpaine (varsinkin alapaine)
- Kuiva/kellertävä iho
- Pleura- ja perikardiumneste tai askites
- Maitovuoto

Primäärin hypotyreoosin hoidon aiheet



TSH:n hoitoraja hieman epäselvä

-Yli 70-vuotiailla pääsääntöisesti ei hoideta subkliinistä tilannetta
-Alle 70-vuotiaat saattavat hyötyä hoidosta

**Including:**

- ✓ Patients with no symptoms (diagnosed after screening)
- ✓ Patients with non-specific symptoms

May not apply to:

- ? Patients with severe symptoms
- ? Young adults (such as <30 years)

Does not apply to:

- ✗ Women who are or trying to become pregnant
- ✗ Patients with TSH above 20 mIU/L

Subkliininen kilpirauhasen vajaatoiminta voi olla ohimenevää

- Subkliininen vajaatoiminta ei yleensä aiheuta oireita etenkin yli 65-70-vuotiaille
 - Joskus esiintyy epämääräisiä oireita kuten väsymystä ja ummetusta, mutta on epävarmaa, johtuvatko nämä kilpirauhashormonin puutoksesta
- Subkliininen vajaatoiminta korjautuu usein itseksensä
 - N. 60 %:lla TSH normalisoituu 5 v seurannassa
- 10-20 vuoden kuluessa osalle kehittyy hypotyreoosi (2-4% vuosittain)
- Seurantatutkimuksessa kehittyy hypotyreoosi
 - 40 %:lle, jos TSH alkuvaiheessa 10-14,9
 - 85%:lle, jos TSH 15-19,9

Biondi B JAMA 2019

Meyerovitch J, Arch Intern Med 2007

Biondi B, Endocr Rev. 2008

ETA Guideline Pearce ym Eur Thyroid J 2013

TSH koholla ilman hypotyreoosia

- Ikääntyminen
- Lihavuus
- Munuaisten vajaatoiminta
- Yleissairauteen liittyvä paranemisvaihe
- Laboratoriovirhe
- Yksilölle normaali (ylittää yleisen viitealueen)
- Kilpirauhashormoniresistenssi yms. mutaatiot –erittäin harvinaiset

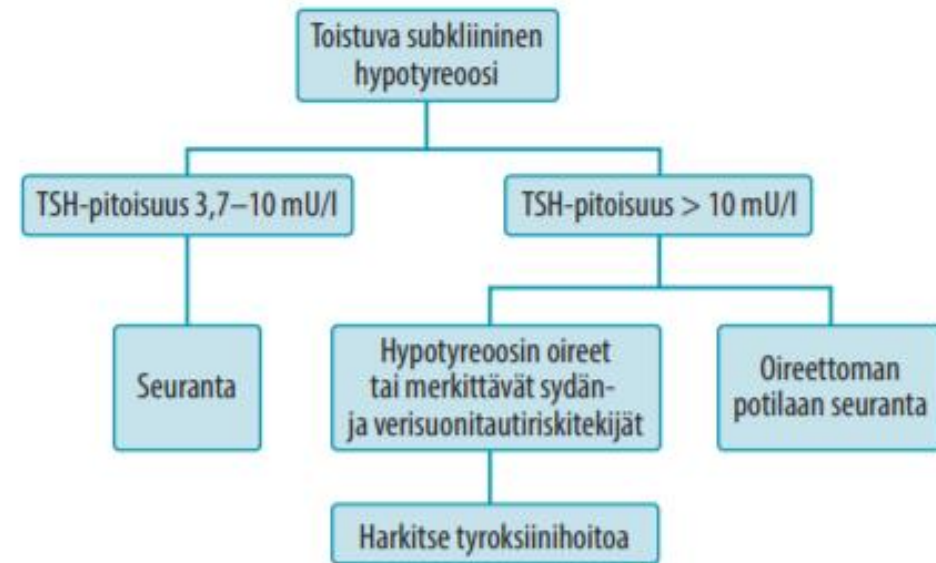
lääkään hypotyreoosi

Tyreotropiini, plasmasta

4831 P -TSH

Viitearvot

alle 1 kk	0.7 - 18	mU/l
1-11 kk	0.6 - 8	mU/l
1-5 v	0.5 - 5.5	mU/l
6-14 v	0.5 - 5	mU/l
15-59 v	0.5 - 4	mU/l
60-69 v	0.5 - 4.5	mU/l
70-79 v	0.5 - 6	mU/l
yli 80 v	0.5 - 7.5	mU/l



KUVA 2. Yli 70-vuotiaan potilaan 2–6 kuukauden seurannassa toistuvasti suurentuneen TSH-pitoisuuden tutkiminen ja hoito (38).

- yli 85v LT4 aloitusannos 12,5 - 25 µg/vrk
- oireista sepelvaltimotautia sairastaville suositetaan 25 µg:n aloitusannosta
- korvauksessa tavoite TSH viitealueen yläosassa/yläpuolella

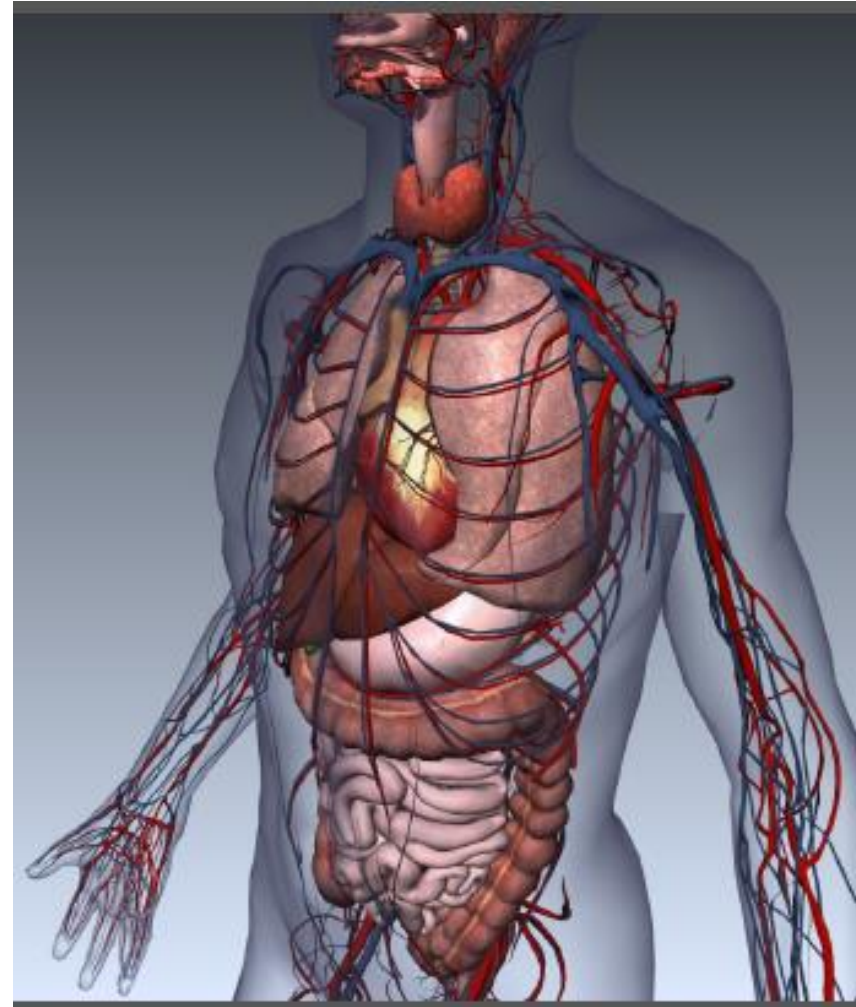
Läkkäiden yli- ja alihoidto

- Subkliininen alihoidto ei assosioitu epäedulliseen ennusteeseen
- Yli 80-vuotiailla kohonnut TSH saattaa olla jopa hyödyksi toimintakyvyn kannalta.
- Matala TSH assosioituu flimmeriin ja osteoporoosiin
- **41% yli 65-vuotiaasta hypotyreoosipotilaista on ylihoitettuja**
- Subkliininen hypertyreoosi lisää kuolleisuutta 24% ja flimmeririskiä 68%

Hypertyreoosin sairastaneilla on lisääntynyt riski saada...

- Eteisvärinä
- Laskimotukos ja keuhkoembolia
- Iskeeminen aivotapahtuma
- Sydämen vajaatoiminta
- Verenpainetauti
- Pulmonaalihypertensio

Klein I and Danzi S. Curr Probl Cardiol 2016: 41:65-91

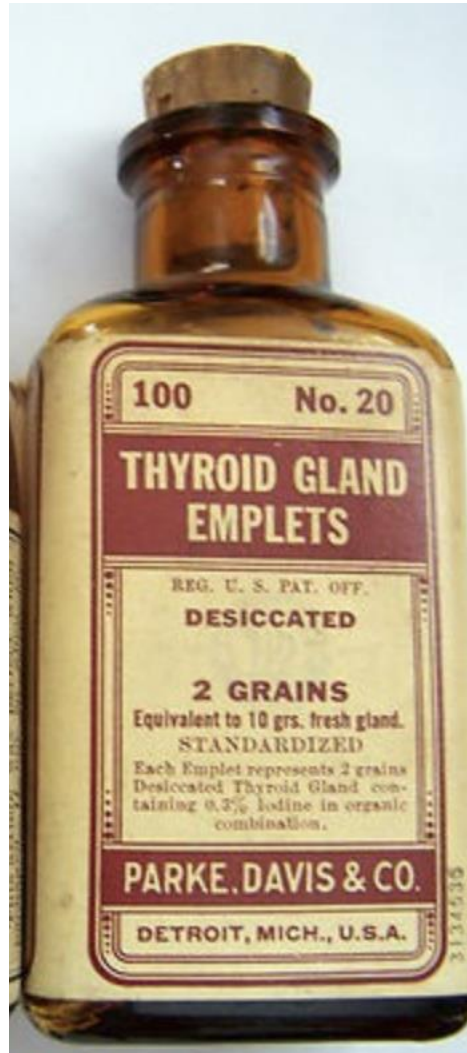


Hypotyreoosin yli- ja alihoito on yleistä

- Hypotyreoosipotilaista **53%:lla** TSH ei ole tavoitteessa
- 12-20% yli- ja 17-32% alihoitettuja
- Alihoidon haitat ovat yleisesti hyväksytyjä
- Sen sijaan ylihoidon vaaroja vähätellään
 - TSH supprimoiminen viitealueen alapuolelle
- Säännöllinen seuranta!

• **KS ARTIKKELI**

Korvaushoidon historiaa



- **1890** kilpirauhasuutteita aletaan käyttää
- **1926** levotyroksiini syntetisoitiin
- **1952** liotyroniini (LT3) syntetisoitiin
- 1970-luvulle asti korvaushoito toteutettiin eläinperäisillä valmisteilla
- Radioimmunologiset määritykset paljastivat eläinperäisten annosten olleen liian suuria
- Osoitettiin, että LT4-hoidossa kilpirauhasen ulkopuoliset kudokset pystyvät tuottamaan T3:a dejodinaasientsyymien avulla

Synteettinen Levotyrokksiini, LT4

- Kansainvälisten hoitosuosituksen mukainen hypotyreoosin hoito on levotyrokksiinimonoterapia
- Kerran päivässä toteutetulla annostuksella saavutetaan hyvä hoitoon sitoutuminen 66-68%:lla, joka vastaa muidenkin kr sairauksien hoitoa
- LT4 ylläpitoannoksessa tavoitteet:
 - TSH-tavoite noin 1 mU/L (0.3–2 mU/l) tai viitealueen alapuolikkaan alueella nuorilla, vanhemmilla viitealueella/yläreunan tuntumassa (T4V viitealueella – ei tarvitse olla yläreunalla)
- Valmisteet
 - Thyroxin 25 µg ja 100 µg
 - Medithyrox 13, 25, 50, 62, 75, 88, 100, 125, 150, 175, ja 200 µg
 - tulossa lisää vahvuuksia



Tutkimus tyroksiinin aloitusannoksesta

- Täysi annos suoraan vai titraus pienin annoksin?
- Eutyreoosi saavutetaan nopeammin täydellä hoitoannoksella aloitettaessa, mutta molemmilla tavoin oireet, löydökset ja elämänlaatu korjautuvat yhtä nopeasti
- Sydänoireita ei tullut esiin kummassakaan ryhmässä
- Iäkkäämmillä ja sydänsairailla suositetaan hidasta aloitusta

The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial.

Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A

Arch Intern Med. 2005;165(15):1714.

Useita annosteluvaihtoehtoja

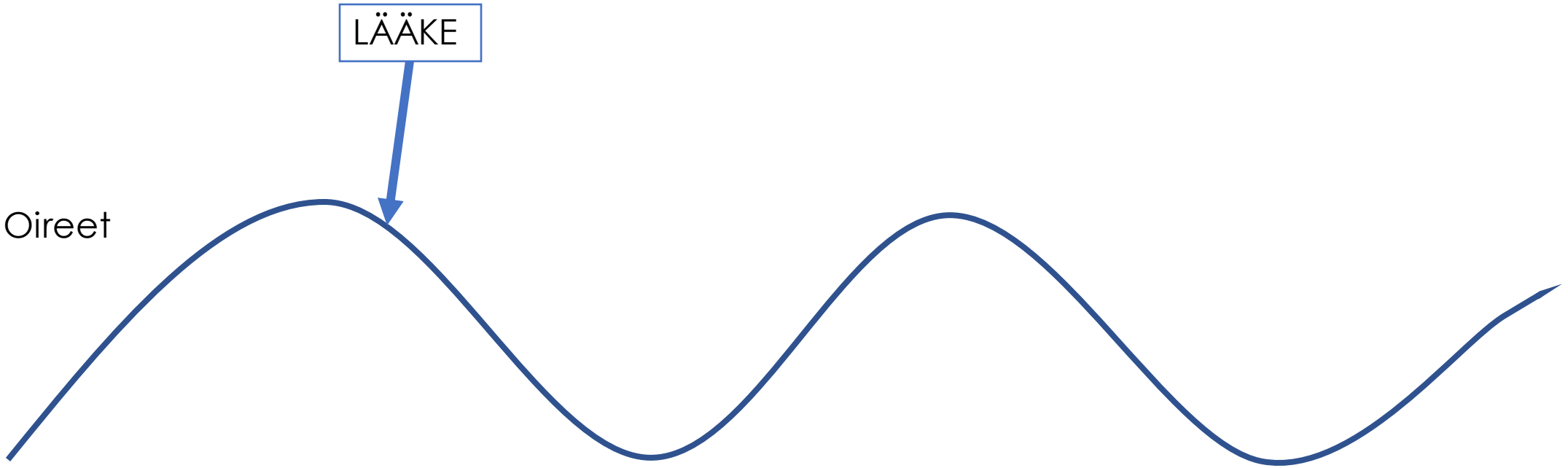
- Tyroksiini pitkävaikutteinen, ei käytännön merkitystä vaikka annos eri suuruinen eri päivinä
- Samaan lopputulokseen päästään erilaisilla annosteluilla
- Tyroksiinia 900 µg/vko eli 9 tbl/vko
 - 100 µg ja 150 µg vuoropäivin
 - 100 µg kolmena (esim. ma-ke-pe) ja 150 µg neljänä päivänä viikossa
 - 100 µg viitenä ja 200µg kahtena päivänä viikossa
 - 100 µg + 25 µg päivittäin (875 µg/vko)
 - Medithyrox 125 µg päivittäin



Subkliinisen hypotyreoosin hoitokokeilu

- Kirjataan potilaan kokemat häiritsevät hypotyreoosiin sopivat oireet ja arvioidaan hoidon vaste juuri näihin oireisiin
- Joskus hoitokokeilun vaste nähdään vasta 1/2– 1 v kuluttua
- Plasebovaikutuksen merkitys on suuri ja sen kesto vaihteleva
- Kerrotaan potilaalle, että oireet eivät välttämättä tyroksiinilla koirjaudu, koska hypotyreoosin varmaa diagnoosia ei voi vielä tehdä!
- Yritys käyttää tyroksiinia plasebona voi tehdä enemmän hallaa kuin hyötyä

Oireiden fysiologinen vaihtelu



Laboratorioseuranta - TSH

- T4-V:n seuranta ei yleensä tarpeen - paitsi sentraalisessa hypotyreoosissa, jossa erikoissairaanhoido yleensä määrittelee tyroksiiniannoksen sopivuuden
- TSH:n pitoisuus veressä muuttuu varsin hitaasti, kontrolli aikaisintaan kuuden viikon kuluttua siitä, kun lääkitys on aloitettu tai annosta on muutettu
- TSH:n normalisoituminen voi kestää jopa 6 kk, jos lähtötaso on ollut kovin korkea ja hypotyreoosi kestänyt pitkään ennen hoidon aloitusta
- Kun sopiva lääkeannos on löytynyt, riittää TSH:n seuranta 1–2 vuoden välein
- Jos arvot ovat olleet pitkään normaalit, yksittäisen poikkeavan arvon perusteella ei kannata lähteä muuttamaan annosta: on parempi ensin kontrolloida arvo ja varmistaa, ettei kysymys ollut tilapäisestä heilahduksesta.

Hoidon vaikutuksen nopeus

- Oireet helpottavat yleensä parissa viikossa, rippumatta aloitusannoksen suuruudesta
- Jos hypotyreoosi syvä ja kestänyt pitkään, kestää esimerkiksi anemian, ihon kuivuuden, neuromuskulaaristen ja psyykkisten oireiden korjaantuminen kuukausia
- Lisäksi muistettava, että monet hypotyreoosin oireet ovat epäspesifisiä
- Ennen kuin tyroksiiniannosta lisätään esim. väsymyksen tai painonnousun vuoksi, pitää TSH tarkistaa ja mietitään muiden syiden mahdollisuutta

Tyroksiinin ottoajankohta

- Tavallisimmin aamulla tyhjän vatsaan veden kanssa 30 min ennen
 - Ihanteellisesti 60 minuuttia ennen aamiaista, mutta ei välttämätöntä
- Tyroksiinin voi ottaa myös illalla ennen nukkumaanmenoa 2-3 tuntia aterian jälkeen
- TSH:n vaihtelu ottoajankohdan mukaan
 - Tsh $1,06 \pm 1,23$ tyhjän vatsaan (tuntia ennen)
 - **Tsh $2.93 \pm 3,29$ aamiaisella**
 - Tsh $2,19 \pm 2,66$ illalla 2 t kuluttua ateriasta
- Ruokailu samaan aikaan heikentää imeytymistä 40-80%

Tyroksiinin imeytymiseen vaikuttavat

- Happopumpunsalpaajat
 - Lyhyt kuuri ei aiheuta muutostarvetta
- 4 tunnin aikaero:
 - Rauta
 - Kalsium
 - Magnesium

Kun potilas ei voi hyvin



10-15%:lla T4-hoidetuista potilaista on jäännösoireita: väsymys, kognition ongelmat, masennus, paino, kipu jne.

- Vajaatoiminnan yli- ja alihoido
- Sairastumiskriisi, kroonisen sairauden taakka
- Diagnosoimattomat ja hoitamattomat sairaudet ja ongelmat
- Epärealistiset odotukset kilpirauhasen vajaatoiminnan hoidolta
 - Ei paranna unihäiriöiden, liikkumattomuuden, ylipainon, ikääntymisen, stressin, päihteiden käytön aiheuttamaa elämänlaadun laskua
- Onko taustalla alun perin selkeä hypotyreoosi?!
- Riittämätön T4->T3-konversio ??

Hypotyreoosin "sairastaminen"

- Kun kilpirauhasen vajaatoiminta on todettu, monet oireet liitetään sen aiheuttamiksi, vaikka oireiden syy todennäköisesti muualla
- Jokin muu sairaus saattaa jäädä huomaamatta tai elämäntapoihin liittyviä ongelmia korjaamatta (unihäiriö, stressi)
- Hypotyreoosista kärsivän potilaan itse kokema terveydentila huononee, kun hän saa diagnoosin
- Tarkassa anamneesissa tulee esiin usein myös hypotyreoosiin sopimattomia oireita
- Autonomisen hermoston dysfunktion oireet pitkälle samantyyppisiä

Koettu terveys ja tieto sairaudesta

- Norjalaisilla tehty pitkä seurantatutkimus 33734 henkilöllä
- Kysyttiin millainen on koettu terveys, kysyttiin sairaudet, kartoitettiin oireita ja tutkittiin verenpainetaudin, diabeteksen ja hypotyreoosin mahdollisuus
- Ihmiset kokivat voinnin yhtä hyväksi terveinä tai jos heillä oli jokin em. sairaus tietämättään
- Huonompi koettu terveys ja elämänlaatu, jos olivat tietoisia diagnoosista

Väsymys

- Väsymys on yksi yleisimmistä oireista yleislääkärin vastaanotolla
- Lukuisat sairaudet hypotyreoosin lisäksi voivat aiheuttaa väsymystä

Toisaalta:

Väsymyksen taustalta löytyy kuitenkin harvoin sairautta

- Jos väsymys on ainoa oire, vain reilulla neljällä prosentilla todetaan fyysinen sairaus
- Lähes viidenneksellä voidaan todeta masennus
- Suurimmalla osalla syy on kuitenkin muualla, esim. stressi, kipu tai vähäinen uni

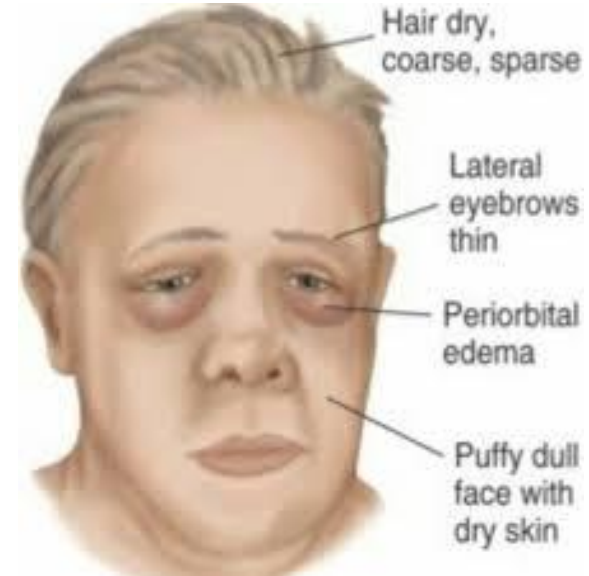


Lihominen, hidas aineenvaihdunta

- Aineenvaihduntaa säätelevät useat tekijät ja välittäjäaineet, kuten
 - Muut hormonit (mm. suolistohormonit)
 - vitamiinit ja hivenaineet
 - ravitsemus
 - liikunnan määrä
 - Edeltävä laihdutus hidastaa aineenvaihduntaa
 - geneettiset ominaisuudet
 - lämpötila yms.
- eli kilpirauhanen yksin ei vastaa aineenvaihdunnan nopeudesta

Painonnousu hypotyreosissa on etupäässä vettä

- Jo 1940 luvulla on osoitettu, että hypotyreosiin liittyvä painonnousu on etupäässä nestettä, keskimäärin 4,6 kg verran
 - ihoon ja subkutikseen kertyy glukosaminoglykaaneja, jotka sitovat vettä
 - Tyroksiinihoidon myötä nesteylimäärä poistuu
- Painonnousutendenssiin ei saada vastetta tyroksiinilla tai sen annosta nostamalla



Tyroksiini laihdutuslääkkeenä?



- Dieettihoitoihin erikoistunut kirurgi hoiti lihavia kilpirauhasuutteella 1800-luvun lopulla
- Saatiin hyviä tuloksia, mutta sydänoireita piti hillitä strykniinillä ja digitaliksella
- Tämä innovatiivinen hoitokokeilu loppui sivuvaikutuksiin

50 v nainen

- Lähihoitaja. Vaihtanut vuosi sitten koulunkäyntiavustajasta vanhusten kotipalveluun uupumuksen vuoksi
- Aiemmin liikkunut säännöllisesti mutta viimeiset pari v vähemmän
- Tupakoinut kauan, lopetus viime kesänä
- Kuorsaa, paino 73 kg, pituus 169 cm
- 1,5 v sitten hakeutunut työterveyteen, epäillyt itsellään ADHD:ta;
 - väsymystä, aivosumua, muistiongelmia, painonnousua
- Omasta toiveesta kilpirauhaskokeet
 - TSH 5,75 JA T4 V 15,7
 - Aloitettu tyroksiini 75 µg
- Annosta myöhemmin nostettu ad 100 µg/vrk
 - TSH vaihteleva viitealueella

Varaa ajan yksityiselle endokrinologille

- Koska
 - Uupumusta vaikka ferritiini 40 (kysyy onko tarpeeksi hyvä?)
 - Paino ei laske, pelkää painonnousua
 - Ummetusta
 - Palelua (mutta myös hikoilua)
 - Muisti pätkee
 - Lihakset rasittaessa menee maitohapoille ja henkeenkin ottaa
 - Turvotusta nilkoissa

 - Lukenut somesta, että hypotyreoosissa ei saisi rasittaa itseään liikaa urheillessa
- Viimeisin TSH 0,75 ja T4V 15

Ajatuksia vastaanotolla

- Alkuperäiset oireet vs lab löydökset merkittävä diskrepanssi
- Kontrollinäyte jäänyt ottamatta ennen hoitokokeilua!
- Potilaalle kerrotaan, ettei hypotyreoosin dg voida vielä tehdä
- Saa jatkaa tyroksiinia, jos kokenut nettohyötyä, mutta poispurkukin ok

Mahdollisia muita syitä oireille, joita esiintyy hypotyreoosin yhteydessä

- Painonnousu, ylipaino
- Vähäinen uni, unihäiriö
- Vähäinen liikunta
- Uniapnea
- Yksipuolinen ruokavalio
- Raudanpuute
- Diabetes
- Masennus
- Fibromyalgia
- Vaihdevuosisoireet
- Anemia
- Kivut
- B12-vitamiinin puute
- Hyperkalsemia
- Virussairauden jälkitila
- Alkoholit, tupakointi
- Elämäntilanne
- Stressi
- Työuupumus

Toiminnalliset oireet

- Väsymys
- "Aivosumu"
- Huimaus
- Vatsakivut, vatsan turpoaminen, vaihteleva, tihentynyt suolentoiminta
- Lantionpohjan kivut, voimakas PMS-oireisto
- Tihentynyt virtsaaminen, janon tunne
- Hikoilu, palelu
- Vapina
- Kaulan ja kurkun alueen kipu, palan tunne kurkussa, nielemisvaikeus
- Hengitysvaikeuden tunne, hyperventilaatio
- Sydämentykytys, palpitaatio
- Rintakivut
- Näköhäiriöt
- Puutuminen, pistely
- Turvotukset

Tyroksiinihoitomuodon vaihto?

- Näyttö T4/3-kombinaationhyödyistä ristiriitaista
- Tietyin kriteerein voi hoitokokeilua harkita, mutta kaikki asiantuntijatkaan eivät usko ko hoidon hyötyihin
- Huomioitava
 - plasebovaikutus
 - ei raskaana oleville tai sydänsairaille
 - ei T3-monoterapiaa

ETA-guidelines 2012; Wiersinga WM et al. Eur Thyroid J 2012

Salmela P, Aikuisen primaarisen hypotyreoosin hoito, Duodecim, 2016

Salmela P, Kilpirauhasen vajaatoiminnan yhdistelmähoito levotyrokseenilla ja liotyroniinilla, Duodecim 2019

1/3:lla tyroksiinia käyttävistä normaali tyreoideafunktio

- 1103 potilaan seurantatutkimuksessa osa potilaista (37%) pysyi eutyreoosissa tyroksiinin poispurun jälkeen
- Näillä suurimmalla osalla oli ollut alun perin subkliininen hypotyreoosi
- Jos alkuvaiheessa kliininen hypotyreoosi, oli eutyreoosin pysyminen epätodennäköisempää (11%, näillä ollut transientti hypotyreoosi, esim. tyreoidiitin jälkeen)

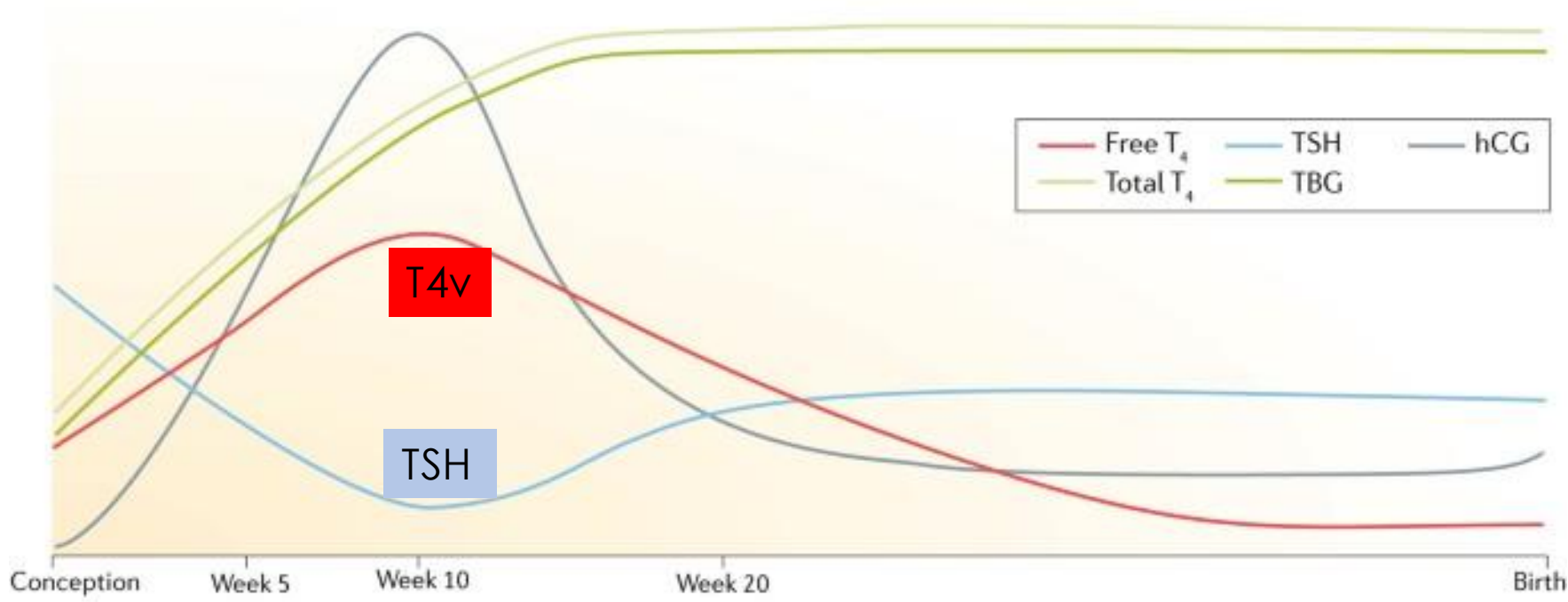
Epävarma dg - hypotyreoosi vai ei?

- Epäilläään diagnoosia, esim. aloitussyyt olleet löyhät (ylipaino, väsymys tms.)
- Jos TSH normaali tai matala -> Tyroksiiniannoksen puolitus -> 4- 6 vko TSH -> tauotus, jos TSH ei nouse
- Jos tyroksiinin annos $\leq 50 \mu\text{g}$ voi lopettaa kerrasta
- Kuukauden tyroksiinitauon jälkeen TSH nousee ja tulee oireita, jos todellinen hypotyreoosi
- Ellei potilas halua KOKEILLA tauotusta, suositellaan kuitenkin käyttämään tyroksiiniannosta siten, että TSH normaali

Hämmentävät kilpirauhaskokeet

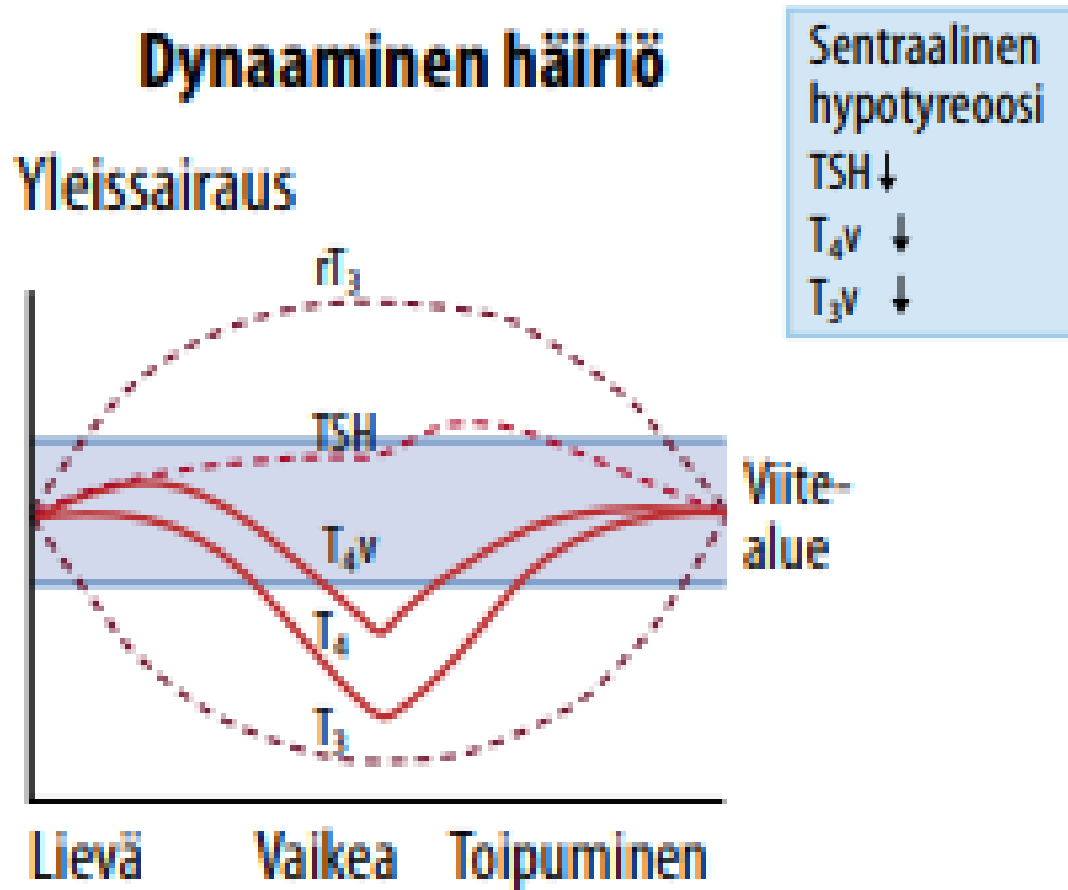
- Akuutti tai kr sairaus – kontrolloi myöhemmin
- Raskaus
- Lääkitys
- Lisäravinteet ja luontaistuotteet
- Muutokset hoidon toteutumisessa
 - Epäsäännöllinen käyttö
 - Äskettäin muuttunut annos
- Imeytymisongelma
- Laboratoriovirhe?

Raskaus



Matalan t:n oireyhtymä

Thyroid function in nonthyroidal illness

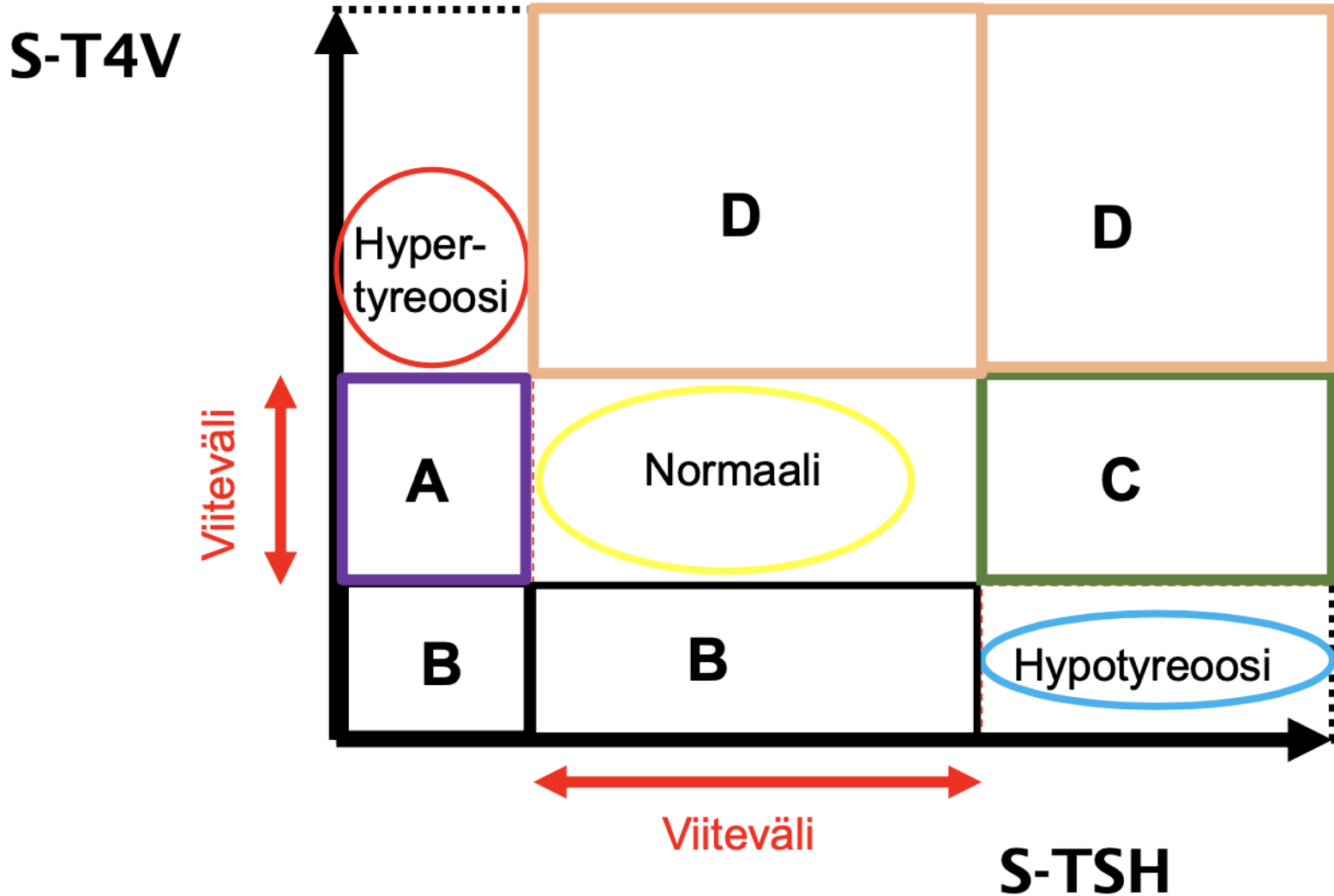


- vaikeat yleissairaudet, traumat, laajat kirurgiset toimenpiteet, paasto muuttavat kilpirauhashormonien tasapainoa sentraalisen hypotyreoosin suuntaan ilman hypotalamus-aivolisäke-kilpirauhasakselin sairautta
- Glukokortikoidit, korkea endogeeninen kortisoli?
- TSH voi ohimenevästi nousta paranemisvaiheessa
- T₄v: alentunut/normaali/koholla
- T₃v: 80% muodostuu perifeerisissä kudoksissa
- dejodinaasi estyy kun kalorien saanti alentunut

Laboratoriovirhe?

- Tarkista T3V
- Ks s 22-23

S-T4-V ja S-TSH diagnostiikassa



- A**
 - tyroksiinihoito
 - subkl.hypertyreoosi
 - steroidi- tai dopamiinihoito
 - ei-kilpirauhasp. sairaus
- B**
 - ei-kilpirauhasperäinen sairaus
 - aloitettu tyroksiinihoito
 - sekund. hypotyreoosi
- C**
 - subkl. hypotyreoosi
 - intermit. tyroksiinihoito
 - lääkeainevaikutus (amiodaroni, sertraliini, kolestyramiini)
- D**
 - kilpirauhashormoniresistenssi
 - hypofyysituumori

S-TSH:n laboratoriomenetelmiin ja tuloksiin vaikuttavat häiriötekijät

- Heterofiiliset vasta-aineet
 - Eläinproteiinivasta-aineet (HAAbs) - anti-hiirivasta-aineet
 - Muut vasta-aineet (anti-streptavidini-va, anti-rutenium-va)
 - Reumafaktori (IgM)
 - Paraproteiini (monoklonaalinen gammopatia)
 - Makromuodot (IgG-kompleksit)
 - Biotiini
- *Muut harvinaiset, kuten TSH:n tai kantajaproteiinien geneettiset variantit*

Menetelmähäiriön tutkiminen TSH-määrityksissä

- Selvitä potilaan anamneesi, status ja lääkitys ja ravintoaineet
- **Vaihda menetelmää** (1-vaiheinen vs. 2-vaiheinen vs. eri inkubaatioaika)
- **Tilaa häiriötekijän selvitys-tutkimus (-Imm-Ong, 20561)**
 - Laboratorio saostaa tai sitoo vasta-aineella häiritsevät vasta-aineet (PEG - saostus tai Scantibodies - putki poistaa heterofiiliset)
- **Keskustele laboratorion kanssa jatkoista:**
 - Geelisuodatuskromatografia ja mitataan TSH-pitoisuus eri fraktioissa
 - Laboratorio tekee laimennussuoran ja mittaa pitoisuudet - epälineaarinen laimennuskäyrä

Ristiriitainen kilpirauhashormonitulos – miten tutkin ?

(Koulouri O, ym. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013, muokattuna).

1. Tarkista potilaan anamneesi

Ikä (vastasyntynyt, vanhuus)

Raskaus (1-2 trimesteri, TSH alentunut, hCG koholla, TBG koholla, T4V ja T3V hieman koholla)

Tyroksiinilääkitys (poikkeava ravinto, lääkeaineet, malabsortio, non-komplianssi, poikkeava, tyroksiinin metabolia mm.)

Muu lääkitys (amiodaroni, hepariini, diureetit, kortisoni, dopamiini, BIOTIINI, muut)

2. Tutki kilpirauhashormonit uudelleen



Hypotyreoosi

Eutyreoosi

Hypertyreoosi

3. Mieti mikä tuloksista ei sovi kliiniseen kuvaan

4. Selvitä mahdollinen laboratoriovirhe tai häiriötekijä

Heterofiiliset vasta-aineet, RF, paraproteiini, biotiini, makromuoto, muut.

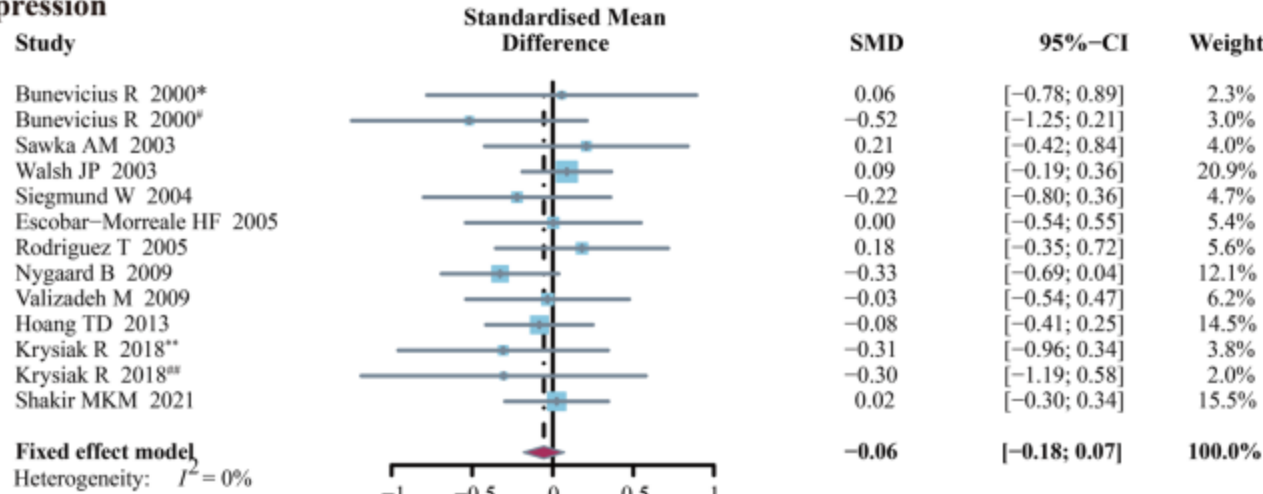
Konsultoi asiantuntijaa ja laboratoriota (eri menetelmä ym.)

5. Selvitä harvinaiset syyt, perinnölliset taudit ja aineenvaihdunnan häiriöt

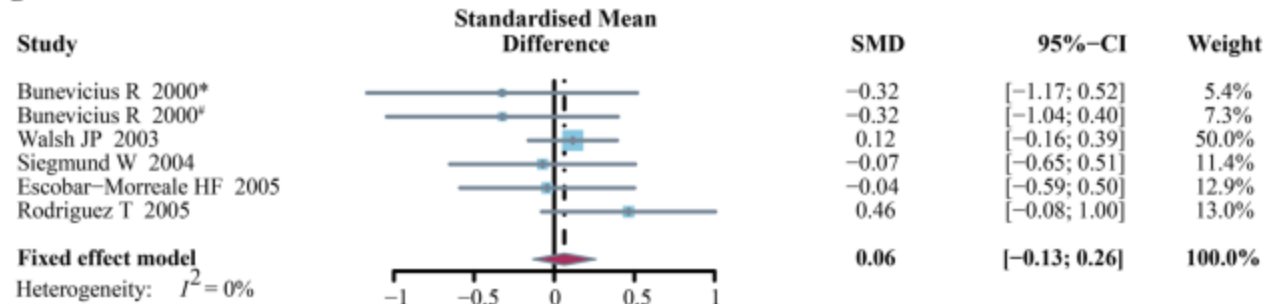
- Konsultoi endokrinologispesialistia ja laboratoriota

YHDISTELMÄHOITO

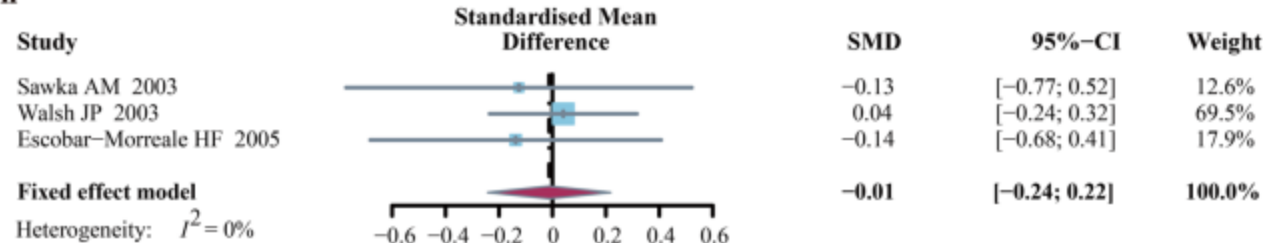
(A) Depression



(B) Fatigue



(C) Pain



Näyttöä yhdistelmähoiton tehosta jäännösoireisiin ei ole

10 meta-analyysiä

19 RCT: T4 monoterapia vs T4+T3

-kesto: 5 viikkoa- 12 kuukautta

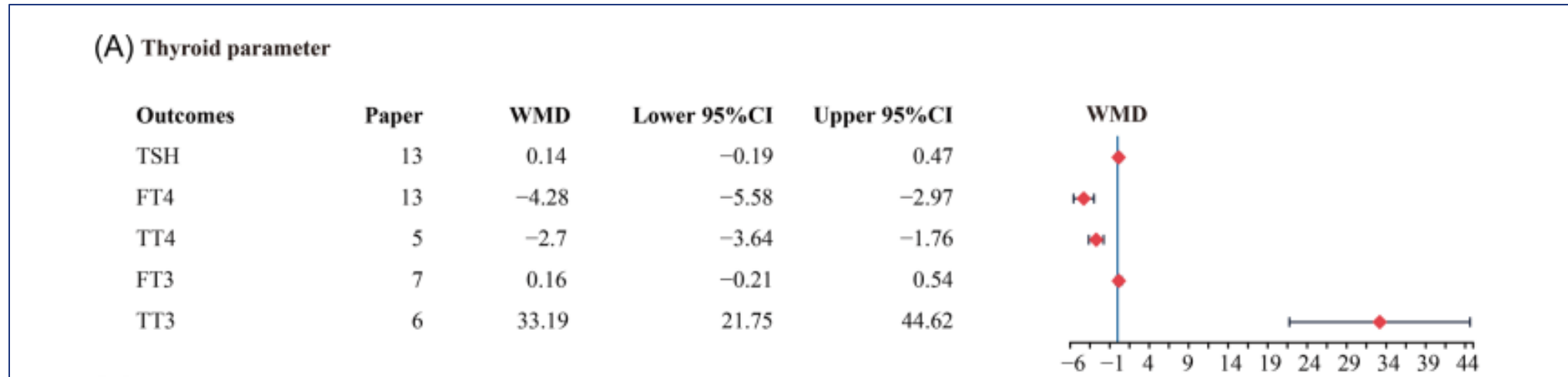
-vain 8 tutkimusta yli 4 kuukautta

Voima ei riitä CVD turvallisuuden arviointiin

-6 tutkimuksessa potilasmäärä on suurempi kuin 50

-potilaiden kokonaismäärä oli vain 883

T4+T3-yhdistelmähoidon turvallisuus



Lan H. Clin Endocrinol 2022;97:13-25

- USA: 2010-2006. Retrospektiivinen havainnoiva tutkimus, seurannan mediaani 22 kk
 - n=100, T3V (5ug)+T4V (75ug) (n=40) tai 30 mg eläinperäistä (n=60).
 - Monoterapiaryhmässä ylihoito yleisempää kuin yhdistelmähoidossa.
 - Ei havaintoja lisääntyneestä flimmeri tai kuoleman riskistä
- Skotlanti 1997-2014. Retrospektiivinen havainnoiva tutkimus: seuranta-aika 9,3 vuotta
 - n=327 T3+T4, n=73 T3 ja n= 33955 T4
 - ei havaintoja lisääntyneestä kardiovaskulaarisairastavuudesta, ikä 47 v (T3) vs 60v (T4)
 - masennus- ja antipsykoottisten lääkkeiden käyttö yleisempää yhdistelmähoidossa

Tariq A, Southern Med J 2018;111: 363–9

Leese GP, Clin Endocrinol 2016;85:918–25

- hoidon aloituksen arvioinnissa ei ole nykytiedon valossa hyötyä:
 - geneettisestä testauksesta (DIO2-polymorfia tutkimus)
 - S-T3v-pitoisuus tai S-T4v/S-T3v-suhde eivät ennakoivat hoitovastetta
 - potilaan oireiston piirteet eivät ennakoivat hoitovastetta

Yhdistelmähoitokokeiluun soveltuva potilas

- Kliinisen hypotyreoosin diagnoosi on varma eikä residuaalifunktiota ole jäljellä
 - Tyreoidektomian tai radiojodin jälkeinen
 - Selkeä autoimmunityreoidiitin jälkitila
 - Tarvittaessa tarkistetaan hoidon aloituksen aikaiset TSH-lukemat ja oirekuva
- Potilaalla on hypotyreoosiin sopivia jäännösoireita, jotka ovat jatkuneet alusta alkaen
 - Jos voinut aiemmin hyvin ja nyt uusia oireita, ei suurella todennäköisyydellä hyödy yhdistelmähoidosta
- Oireet jatkuneet vaikka tyrokksiinihoito toteutuu asianmukaisesti (TSH viitealueella tai enintään hiukan alle viitteen)

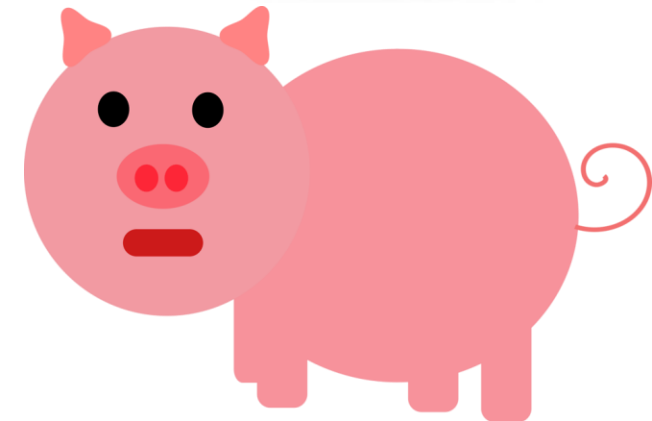
Endokrinologi suunnittelee yhdistelmähoitokokeilun

- Yleensä käytetään pientä määrää liotyroniinia esim 5 µg x2 tyroksiinin rinnalla
- Liotyroniinin tbl vahvuudet 5 ja 20 µg
- 5µg 100 tbl maksaa n 120 € ja 20 µg n 20 €, joten jälkimmäistä käytetään ¼ tbl x2 useimmiten
- Hoidon alussa kirjataan potilasta eniten häiritsevät oireet ja arvioidaan sitten hoidon vaikutus ko oireisiin
- Hoitokokeilu lopetetaan ellei hyötyä saada
- Hoidon seurannassa TSH viitealueella
- Jos hyötyy, uusi arvio hyödyn tehosta vuoden kuluttua
- Monesti pidemmässä seurannassa hoidon teho jää epävarmaksi -> siirtyminen tyroksiiniin

Eläinperäiset kilpirauhasvalmisteet

- Erytyslupallisia
- sisältävät kuivattua sian kilpirauhasta (T3 ja T4 lisäksi T1, T2, kalsitoniini)
- eläinperäisten kilpirauhasvalmisteiden ongelmana on niiden epäfysiologisen suuri T3-pitoisuus
 - hoito johtaa herkästi T3-tyreotoksikoosiin, joten niiden käyttö ei suositella
- valmisteita:
 - Armour Thyroid
 - Nature-Throid
 - NP Thyroid
 - Thyroid Erfa

Armour Thyroid 60 mg
 100 tabl noin 150e
 60mg tabletti sisältää:
 T4: noin 38 mcg, T3: noin 9 mcg.



T3-monoterapia

- Ei suositella
 - yksikään kansainvälinen hoitosuositus ei suosi tätä, kokeellisenakaan
- Erittäin epäfysiologinen
- Johtaa T3-toksikoosiin
 - Väsymys, hermostuneisuus, tykytys
 - Flimmeri, aivoinfarkti, keskenmeno
- Potilaat tarvitsevat asianmukaista informaatiota riskeistä!

ERITYISTILANTEITA

Lääkemyöntyvyyssongelma

- Tutkimus 12 potilaalla, jotka eivät kykene ottamaan tyroksiinia säännöllisesti
- Kokeessa annettiin tyroksiini kerta-annoksena viikoittain
- Ei merkittävää eroa TSH tasoissa tai oireissa verrattuna päivittäiseen annosteluun

Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine.

Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA, Purdie GL, Feek CM

J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(3):870.

80% pienen uusimiskisrin potilaita

TSH-tavoitteen arvioiminen kilpirauhassyövän ennusteen sekä sydän- ja luustoennusteen mukaan

Suppressiohoidon riski lisääntyy	Täydellinen hoitovaste	Epävarma hoitovaste	Biokemiallinen epäily jäännössairaudesta	Radiologinen epäily jäännössairaudesta
Ei riskitekijöitä		Yellow	Red	Red
Menopausi		Yellow	Yellow	Red
Tykytys		Yellow	Yellow	Red
Osteopenia		Yellow	Yellow	Red
Yli 60-vuotias			Yellow	Red
Osteoporoosi			Yellow	Red
Eteisvärinä				Yellow



TSH 0.5*-2.0 mU/l



TSH 0.1-0.5* mU/l



TSH <0.1 mU/l

*käytössä olevan TSH-määritysmenetelmän viitealueen alaraja

Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: An Observational Study

Esther N. Klein Hesselink, Mariëlle S. Klein Hesselink, Geertruida H. de Bock, Ron T. Gansevoort, Stephan J.L. Bakker, Eline J. Vredeveld, Anouk N.A. van der Horst-Schrivers, Iwan C.C. van der Horst, Pieter W. Kamphuisen, John T.M. Plukker, Thera P. Links, and Joop D. Lefrandt

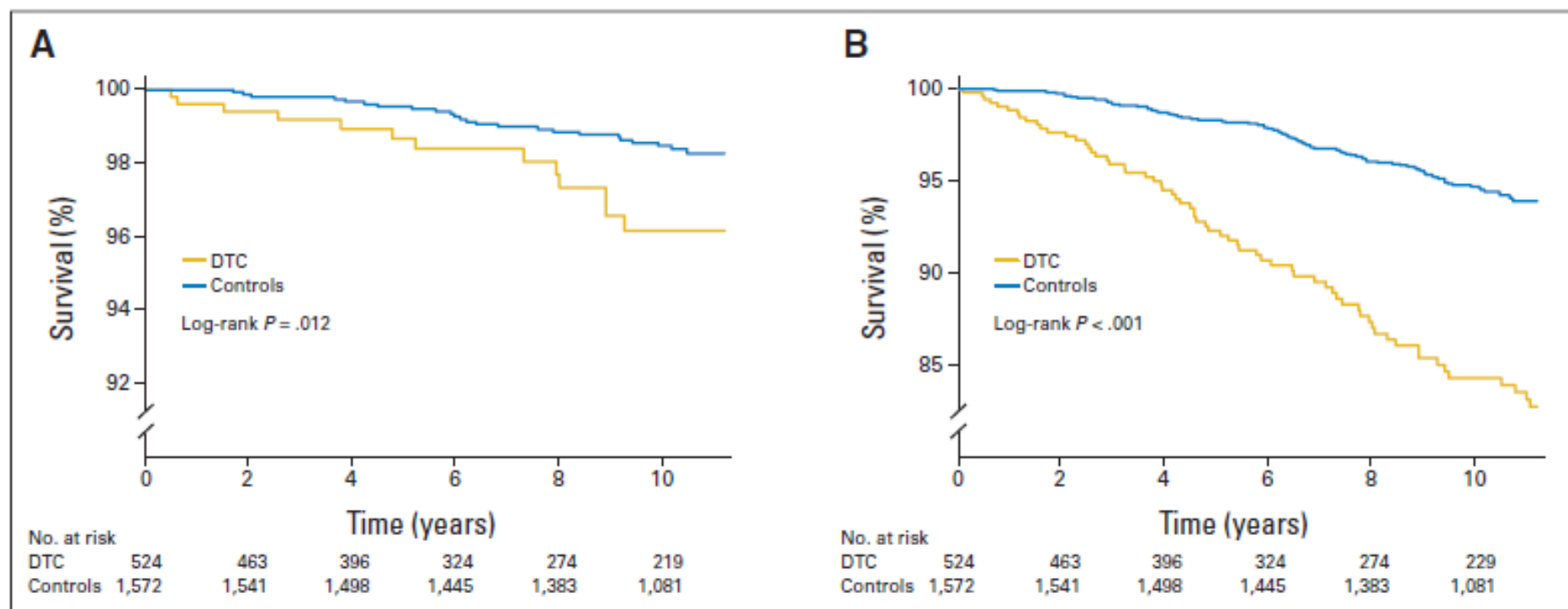


Fig 2. Kaplan-Meier survival curves for (A) cardiovascular mortality and (B) all-cause mortality for patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) and controls.

Poikkeuksellisen iso tyroksiiniannos

- Tyroksiinin tarve on yleensä painosidonnainen
 - Keskimäärin 1,6 µg/kg
- Tarkistetaan T4V ja joskus myös T3V
- Komplianssiongelma tavallisin
 - Tsh koholla -> annosta nostetaan -> TSH edelleen koholla -> annosta nostetaan jne.
 - Jotkut tehostavat tyroksiinin ottoa ennen laboratorioaikaa -> TSH koholla, T4V hyvä
- Maha-suolikanavan sairaudet voivat heikentää imeytymistä
 - Helikobakteeri-infektio
 - Atrofinen gastriitti
 - Keliakia

VITAMIINIT JA RUOKAVALIO

Jodi

- Jodinpuute lisää hypotyreoosin ja struuman riskiä
- Liiallinen saanti voi laukaista hypo- tai hypertyreoosin
- Jodintarve n 150 µg/vrk
- Vuonna 2015 annettiin suositus jodioidun suolan käytöstä myös elintarviketeollisuudessa ja suurkeittiöissä
- Finravinto 2017 -tutkimuksen mukaan suomalaisten keskimääräinen jodin saanti on riittävä
- Jodia saa jodioidusta suolasta, merestä nostetusta kalasta, merilevästä, maitotuotteista ja kananmunasta
- Raskaana oleville ja imettäville sekä vegaaniruokavaliossa suositellaan jodilisää
- Yksilötasolla veri- ja virtsamääritysten hyöty rajallinen



Seleeni

- Kilpirauhanen tuottaa useita ns. selenoproteiineja
- Väestötutkimuksissa seleenin puutteellinen saanti on liittynyt struumaan, autoimmuunityreoidiittiin ja Basedowin tautiin
- Suomen maaperä on niukkaseleenistä
- Kun seleeniä ryhdyttiin lisäämään lannoitteisiin suomalaisten seleeninsaanti saavutti suositeltavan tason
- Seleenilisien käytöstä ei tutkimusten mukaan ole hyötyä autoimmuunihypotyreoosin ehkäisyssä vaikka TPO-ab tasot laskevat hieman
- Valtion ravitsemusneuvottelukunnan mukaan päivittäinen saantisuositus on 60 µg/vrk miehille ja 50 µg/vrk naisille
- Turvallisen saannin ylärajana pidetään 300 µg/vrk, liian isoina annoksina myrkyllistä
- Runsaasti luomuruokaa syöville saanti saattaa jäädä vajaaksi



Yksi parapähkinä sisältää noin 48 µg seleeniä, päivittäisen tarpeen verran.

10 g parapähkinää sisältää seleeniä 190 µg

Rauta

- Rautaa tarvitaan kilpirauhashormonien valmistamiseen
- Kilpirauhasen vajaatoiminnasta kärsivillä esiintyy tavallista useammin raudanpuutosta
 - Heillä esiintyy enemmän keliakiaa ja atrofista gastriittia kuin muulla väestöllä
 - Kilpirauhasen vajaatoiminta itsessään saattaa huonontaa raudan imeytymistä
- Jos rautavarastot ovat tyhjä, kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet saattavat jatkua, vaikka käytössä olisi asiallinen korvaushoito
 - Raudanpuutteen korjaaminen poistaa tässä tapauksessa myös oireet.

Endokrinologin konsultaation aiheet

- Epäily sentraalisesta hypotyreoosista
- Epävarma diagnoosi
- Omituiset, epäjohdonmukaisesti käyttäytyvät tai vaikeasti tulkittavat arvot
- Hoidon toteuttamiseen liittyvät ongelmat...