

«Potensielle fordeler og ulemper med Liotyronin monoterapi for hypothyreose pasienter med residualsymptomer på monoterapi levotyrosin»

Litteraturstudie

Bushra Abdalnaser Harmoush & Abdulrahman Harmoush

Veileder: Sindre Lee-Ødegård



Prosjektoppgave

Universitetet i Oslo 17/03/2023.

Innholdsliste

Ordliste	3
Abstrakt	5
1. Introduksjon	6
1.1. Hypotyreose.....	7
1.2. Hypotyreose behandling.....	9
2. Metode	12
3. Resultater	14
3.1. Studier som vurderte effekten av LT3	14
3.2. Studier som vurderte effekten av LT4+ LT3 kombinasjonsterapi.....	19
4. Diskusjon	24
4.1. Mulige forklaringer på at standardbehandling ikke er tilfredsstillende hos alle pasienter	24
4.2. Begrensninger i studier som sammenlignet effekten av kombinasjonsterapi med LT4 monoterapi	26
4.3. Hva er den beste måte å vurdere effekten av kombinasjonsterapi på.....	26
4.4. LT3 som monoterapi	28
4.5. Begrensninger og styrker	30
5. Konklusjon	31
Vedlegg	32
Litteraturliste	33

Ordliste

TH: Tyroideahormoner
FT4: Fritt tetrajodtyronin (tyroksin)
FT3: Fritt trijodtyronin
TT4: Total tetrajodtyronin
TT3: Total trijodtyronin
LT4: Levotyroksin
LT3: Liotyronin
DIO: Dejodinase
DIO2: Dejodinase 2
RT3: Revers trijodtyronin
TR: Tyroideahormon reseptor
TRE: Tyroideahormonresponsive elementer
TRAS: TSH_reseptor autoantistoffer
Anti-TPO: Tyroidea peroksydaseantistoffer
Standardbehandling: LT4-monoterapi
Kombinasjonsterapi: LT4+LT3
SHBG: Seksualhormon bindende globulin
TC: Total kolesterol
TG: Triglyserider
LDL: Lavdensitetslipoproteiner
HDL: Høydensitetslipoproteiner
HHT-akse: Hypothalamus hypofyse tyroidea akse
NTIS: Ikke tyreoidale sykdommer
BMI: Body mass index
SNP: Enkeltnukleotidpolymorfisme
QoL: Health-related quality of life
Thy-PRO: Thyroid-Related Quality of Life Measure
SF-36: Short Form-36 Health Survey
NT pro-BNP: Pro-B-type natriuretisk peptid

BAT: Brunt fettvev

IRT: Infrarød termografi

VAS: Visual analogue scales

POMS: Profile of mood states

SCV: Subklavikulær region

HRQL-spørreskjema: Health-related quality of life -questionnaire

Osteokalsin: Produseres av osteoblastene, markør av beinomsetning

Deoxypyridinoline: Markør av beinresorpsjon og osteoklastaktivitet

TPFR: Time to peak filling rate

Abstract

Background: Hypothyroidism is a common disease. Although most patients achieve normal biochemical parameters with standard treatment using levothyroxine (LT4), about 10% of patients still suffer from residual symptoms. Combination therapy with LT4 and liothyronine (LT3) has not shown better effects than LT4 monotherapy.

Purpose: We will assess the potential benefits and drawbacks of LT3 therapy compared to standard mono-treatment with LT4.

Method: A systematic literature review was conducted, primarily in PubMed and Medline. Literature searches were performed using subject headings that formed search strings, as well as MeSH terms. The relevance of the articles was assessed based on their title and abstract, and selected articles were read in full text.

Results: We analyzed 17 studies, including 4 comparing LT3 with LT4, 5 studies and 2 meta-analyses assessing combination therapy. LT3 monotherapy showed significant improvement in 12 out of 13 hypothyroidism-related outcomes, including fatigue and cognitive complaints. 7 out of 8 outcomes on the SF-36 questionnaire were also improved. TSH was not suppressed but was slightly higher on LT3 versus LT4 treatment. Resting pulse and blood pressure were comparable. LT3 monotherapy increased markers of brown adipose tissue, core body temperature and improved lipid profile compared to LT4 monotherapy.

Conclusion: LT3 monotherapy may have positive effects, particularly on cold intolerance and quality of life, but new randomized double-blind studies are needed to confirm this. It is still uncertain whether LT3 monotherapy may increase bone resorption and the risk of cardiovascular events. Current LT3 preparations have short half-lives, an improvement in the future would be depot preparations.

Introduksjon

Glandula thyreoidea er en rikt vaskularisert kjertel, som er bundet til trachea og veier ca. 25 gram (1). Kjertelen består av to sidelapper som forbindes ved en midtlapp i høyde med andre og tredje bruskring av trachea (1). Kjertelen produserer hormoner som er med på å regulere den basale metabolismen (1). Tyroideahormoner (TH) er trijodtyronin (T3) og tyroksin (T4). I tillegg til kalsitonin som er med på å regulere nivået av kalsium i blodet (1).

Thyroideastimulerende hormon (TSH) produsert i hypofyse, stimulerer tyroidea til å produsere TH (2). Tyrotropin-frigjørende hormon (TRH) som produseres i hypothalamus, stimulerer hypofyse til å skille ut TSH (3). TH er koblet på en kjede av karbonatomer i tyreoglobulin (TG) og lagres i tyroideafolliklene (2). Bare 0,02% av T4 og 0,5% av T3 som sirkulerer fritt i blodet (4), men resten av T3 i blodet er bundet til bærerproteiner (tyroksin bindende globulin, transtyretin og albumin) (2, 4). Det er bare fritt T4 (FT4) og fritt T3 (FT3) som er biologisk aktive (5). Mens T4 er hovedsakelig produsert av tyroidea, er T3 for det meste omdannet fra T4 i ekstratyroidale vev (4), gjennom den perifere dejodinisering av T4 (2). Bare rundt 20 % av T3 utskilles direkte fra tyroidea (4).

Den frie fraksjonen av TH passerer cellemembraner og bindes til intracellulære tyroideahormonreseptor (TR) (5). Hormonresptorkomplekset binder seg til tyroideahormonresponsive elementer (TRE) (2). En hoved effekt er økt transkripsjon og dannelse av mRNA, med resulterende økt proteinsyntese og cellemetabolisme (5).

Konsentrasjonene av FT4 og FT3 i plasma og intracellulært er like, og T3 er mer potent enn T4 på grunn av sin 10 ganger større affinitet for TR (4). Siden T4 fungerer som et prohormon, er konverteringen til T3 nødvendig for biologisk aktivitet (4). Omdannelse av T4 til T3 og motsatt skjer via selenzymer kalt dejodinaser (DIO) (2, 6). Vi har tre typer DIO-enzymmer, nemlig DIO1, DIO2 og DIO3. Aktivering av T4 til T3 skjer ved DIO1 eller DIO2. Irreversibel omdannelse av T3 til T2 og T4 til revers trijodtyronin (rT3) skjer via DIO1 og DIO3 (6). Andre faktorer som også påvirker TH-virkningen inkluderer cellulære transportører, dejodinaser, TR og deres co-regulatorer (4).

DIO1 blir uttrykt i tyroidea, lever og nyre (3). DIO2 katalyserer 5' dejodinisering og er aktiv i hjernen, hypofysen, brunt fettvev, skjelettmuskler, glatt muskelceller i aorta, tyroidea, osteoklaster og ikke minst i hjertet (3). Selv om man har stabile konsentrasjoner av TH, kan metabolske prosesser i kroppen

opp- og nedreguleres ved dejodinisering hovedsakelig via DIO2. FT4 virker som regulator på TSH-sekresjon, fordi T4 virker på HHT akse ved lokal konvertering av T4 til T3 (3). Dette gjør at DIO2 er avgjørende for reguleringen av denne aksen. Settpunktet av TSH-sekresjonen er avhengig av FT3 og intracellulært T3 konvertert av DIO2, men fordi HHT akse er veldig sensitiv for serum T4, kan man ha normal TSH-konsentrasjon når FT3 er lav og FT4 er høy (3). Ved hyperaktivitet i kjertelen får man økt metabolisme og tilstanden betegnes som hypertyreose, eller hypoaktivitet og tilstanden betegnes som hypotyreose (2). Tilstanden klassifiseres etter årsak og deles inn i primær hypotyreose som skyldes T4 og/eller T3 mangel, sekundær hypotyreose skyldes TSH mangel, tertiær hypotyreose skyldes TRH mangel eller perifer hypotyreose som skyldes forstyrret funksjon av T4 og/eller T3 i ekstratyreoidal vev (2, 7).

1.1. Hypotyreose

Det finnes flere risikofaktorer som øker sannsynligheten for å utvikle hypotyreose, bl.a. kjønn, hvor prevalensen er fem ganger høyere hos kvinner enn hos menn. Andre risiko faktorer er alder (>65 år) og etnisk bakgrunn (høyere prevalens hos kaukasiere) (8). Primær hypotyreose utgjør > 98 % av tilfellene (8), mens resten utgjøres av perifer hypotyreose og sentral hypotyreose (som inkluderer både sekundær og tertiær) (9). Prevalensen av hypotyreose i Norge er ca. 1% hos menn og 5% hos kvinner, mens for subklinisk hypotyreose er prevalensen noe høyere, 4% hos menn mot 10% hos kvinner og enda høyere prevalens hos eldre kvinner (10).

Det er flere årsaker til primær hypotyreose, der den vanligste årsaken er autoimmun hypotyreose, såkalt Hashimotos sykdom, der det produseres autoantistoffer mot thyreoideas peroksydase (anti-TPO) som fører til en gradvis reduksjon av TH (7). Andre årsaker kan være jod mangel, svulst i tyroidea, etter behandling for hypertyreose med radioaktivt jod eller andre legemidler som amiodaron og litium (7). Det er om lag hver sjettede pasient som står på amiodaronbehandling som utvikler tyreotoksikose og hypotyreose (11).

Hypotyreose kan lett diagnostiseres og tas kontroll over, men det kan bli fatal hvis den ikke behandles fordi det kan utvikles myksødem som blir til myksødemkoma og ender med død (8, 12). Ved myksødemkoma er symptomene bradykardi, sentral hypoventilasjon, hypoksi, hypotermi og svekket mental status vanlig, men det forekommer også ødemer iblant annet lepper, ansikt, tunge og hender (8, 12).

Symptomer ved hypotyreose varierer mye fra ingen til livstruende. Symptomene kommer ofte gradvis, og man kan gå lenge med sykdommen før man får symptomer. De mest vanligste symptomene er: Tretthet, sløvhet, vektoppgang, redusert appetitt, kuldeintoleranse, forstoppelse, tørr hud, hårtap, heshet, muskelsmerter, galaktoré, dyspné, struma og frysninger. Det kliniske bildet varierer mye med bl.a. kjønn og alder (2, 13). Hos eldre er det færre og mindre klassiske symptomer enn hos yngre individer og symptombildet er mindre nyttig til å identifisere hypotyreose hos eldre. Derfor er det viktig å teste tyroideafunksjon hos eldre ved mistanke (14).

Definisjonen av hypotyreose er basert på statistiske referanseområder til de relevante biokjemiske serumkonsentrasjoner av FT4, TSH og anti-TPO (7). Primær hypotyreose defineres med forhøyet TSH og FT4 under referanseområdet. Forhøyde verdier av TSH og anti-TPO tyder på Hashimotos sykdom som er autoimmun tyreoiditt (2). Ved forhøyet TSH og normal serumkonsentrasjon av T4, betegnes tilstanden som subklinisk hypotyreose (2). De mest tre rapporterte symptomer var tretthet hos 81% som det dominerende symptomet, tørr hud 63% og kortpustethet 51%. Ca. 8 % av hypotyreose pasientene hadde 10 symptomer eller flere, mens 13,6 % var asymptomatiske eller hadde bare en tyroidea assosiert symptom (15).

Hypotyreose forårsaker flere objektive forandringer, bl.a. negative effekter på tverrstripet skjelettmuskulatur, samt reduserte kronotrope og inotrope reserver i hjertet. I tillegg, en redusert diastolisk funksjon, redusert arteriell compliance, redusert minuttvolum, og økt systemisk vaskulær motstand (16, 17). Det er også vanlig at hypotyreose-pasienter får myokardskader, forårsaket av ødem og fibrose (18). TH spiller en viktig rolle i oppreguleringen av Na⁺-K⁺ pumper i skjelettmuskulatur, mens hypotyreose fører til nedregulering av Na⁺-K⁺ pumper. Denne nedreguleringen fører til mangel på utholdenhet og kontraktilitet, noe som er forbundet med trettheten man ser ved hypotyreose (19) I tillegg blir respiratorisk muskelstyrke og den sentrale responsen på hypoksi og hyperkapni påvirket og korrelert med TH-nivåer (20). Likeledes er hypotyreose forbundet med ugunstig lipidprofil (21) grunnet redusert antall LDL-reseptorer i leveren (22). Personer med alvorlig hypotyreose kan ha normale eller forhøyede nivåer av HDL på grunn av redusert aktivitet av enzymer regulert av TH. Dette resulterer i en reduksjon i transporten av kolesterylester, økt oksidasjon av plasmakolesterol og redusert oksygenforbruk i hjertet, noe som kan fremme aterosklerose (22).

Hypotyreose er i tillegg assosiert med høyere risiko for ikke-alkoholisk fettlever og type 2 diabetes mellitus (DM) (23, 24). Både subklinisk- og manifest hypotyreose er assosiert med økt risiko for nyresvikt (25). Det er også sammenheng mellom forhøyede nivåer av TSH, og lave FT3 nivåer

innenfor referanseområdet og en høyere risiko for å utvikle kronisk nyresykdom (25). Hypotyreose øker også risikoen for beinbrudd (26). Det finnes flere tilstander som kan gi forhøyet TSH-konsentrasjon, bl.a. medikamenter (amiodaron, litium), TRH- eller TSH resistens syndrom, binyrebark svikt, ikke-tyreoidal sykdom, fysiologisk ved høy alder, TSH-produserende hypofyseadenom, akutt stress (5, 8).

Resultatene av FT4-målinger kan være unøyaktige på grunn av en rekke faktorer, inkludert behandling med heparin, furosemid og salisylater, samt tilstander som forårsaker betydelige variasjoner i serum albuminnivåer som bl.a. graviditet og akutt sykdom (8).

NTIS (ikke-tyreoidal sykdom) er en tilstand som skjer hos nesten alle alvorlige syke pasienter og viser seg som redusert serum FT3, lav serumkonsentrasjon av FT4 og lav eller normal TSH (27).

1.2. Hypotyreose behandling

Substitusjonsbehandling med tyroksin-natrium (LT4) er standardbehandling for alle former av hypotyreose (2). Indikasjonen for behandling er tilstedeværelsen av kliniske tegn på hypotyreose, i tillegg til biokjemisk bekreftelse på manifest hypotyreose. Hos de fleste kan man starte med tilnærmet full erstatningsdose LT4 ved manifest hypotyreose tilsvarende 1,6 µg/kg/døgn (8). Unge friske personer tåler vanligvis å starte med tilnærmet full vedlikeholdsdose, med oppfølging for å unngå overbehandling (13). Hos pasienter med lunge-/hjertekarsykdom, eldre pasienter med komorbiditet og i de tilfellene der hypotyreosen har stått lenge, bør substitusjonsbehandling introduseres forsiktig (2, 8). Den initiale daglige dosen er 12.5 - 25.0 µg, som deretter økes basert på symptomer og TSH konsentrasjonen med 4-6 ukers mellomrom (8). Ved lettgradig eller subklinisk hypotyreose er lavere doser av LT4 som regel tilstrekkelig, gjerne 50-75 µg daglig (8). Etter at man har justert dosen anbefales kontrollprøve etter 6-8 uker, og deretter bør thyroideafunksjonen kontrolleres minst en gang årlig (8).

LT3 behandling kan brukes i tilfeller der man ønsker særlig rask effekt, eller om det ønskes at virkningen skal gå raskt over etter seponering (13). Siden tyroidea utskiller normalt T3, og at deler av hjernen mangler DIO, har det vært hevdet at å bytte ut en del av T4 med T3 kan være nyttig (2). Gravide kvinner med hypotyreose anbefales å øke LT4-dosen med 30 % ved bekreftet graviditet og TSH-konsentrasjonen skal ligge under 2.5 mIU/L i løpet av det første trimester (28, 29). Målet med standardbehandlingen er å opprettholde pasientens serum TSH nivå rundt nedre referansegrense (30). Overbehandling kan ha negativ virkning på kardiovaskulær og skjeletthelse, noe som gjør det viktig å overvåke TSH-nivåene til eldre mennesker nøyer under behandling (31). LT4 blir absorbert i

tynntarm og inntak skal være en halv time til time før frokost, eller før leggetid, to til tre timer etter siste måltid (7, 31). Samtidig inntak av kaffe, soyaprodukter, fiber, kalsium eller jerntilskudd fører til redusert LT4 absorpsjon (32).

Til tross for LT4 monoterapi ved hypotyreose, er det likevel en del av pasientene som har residualsymptomer selv om de har oppnådd biokjemiske målparametere (7). Det finnes flere forklaringer på hvorfor LT4 monoterapi ikke er tilfredsstillende hos alle pasienter. En forklaring er at man er mentalt påvirket av å ha en kronisk sykdom. Det kan også foreligge autoimmun komorbiditet som maskeres av diagnosen. Andre alternativer er at dosen er inadekvat, at behandlingsmodaliteten ikke er den beste, eller at det foreligger en genetisk variant som gir svekket effekt av standardbehandling (33). Det ble identifisert en genetisk variasjon av DIO2, som er en missens mutasjon Thr92Ala. Denne genetiske varianten er knyttet til nedsatt psykologisk velvære på LT4 monoterapi. Det ble også vist at den er forbundet med redusert enzymatisk aktivitet i noen studier, noe som fører til redusert intracellulært T3 (33).

Det ble derfor introdusert en ny behandlingsform, som er kombinasjonsterapi med både LT4 og LT3. To metaanalyser som vurderte effekten av kombinasjonsterapi viste at kombinasjonsterapi ikke hadde bedre effekt på følgende symptomer: Kropssmerter, angst, depresjon, tretthet, livskvalitet, BMI, TC, triglyserider (TG), LDL og HDL og heller ikke på psykiske plager sammenlignet med LT4 monoterapi (34, 35).

T3 produseres delvis av tyroidea og delvis ved dejodinisering av T4 via DIO2. Men det er deler av hjernen som mangler DIO. Det er derfor nyttig å gi LT3 (2) Derfor har det blitt forsket på andre behandlingsformer enn LT4 monoterapi og kombinasjonsterapi, nemlig LT3 monoterapi. Det ble utført noen få randomiserte kliniske studier som vurderer effekten av LT3 monoterapi sammenlignet med LT4 monoterapi. Tre av disse studiene inkluderte pasienter med restsymptomer og hos mer enn halvparten av disse pasientene foreligger en genetisk variasjon DIO2 Thr92Ala (36, 37, 38)

Effekten av LT3 monoterapi ble vurdert ved bruk av tre spørreskjemaer; Hypotyreose spesifikk spørreskjema, Fatigue spørreskjema og SF-36 spørreskjema. I tillegg vurderte studien effekten av LT3 på kuldeintoleranse og aktivering av brunt fettvev via bruk av infrarødt kamera. Biomarkører på TH signalering ble også vurdert etter bruk av LT3 monoterapi, det ble målt bl.a. TC, LDL, HDL og SHBG. Negative effekter av LT3 ble også forsket på i en annen studie (39).

Tabell 1: Beskrivelse av spørreskjemaer brukt i vurdering av behandlingseffekten (36, 40, 41, 42, 43).

Spørreskjemaer brukt ved vurdering av behandlingseffekt hos hypotyreose pasienter	
ThyPRO spørreskjema Thyroid-related quality of life questionnaire	Spørreskjema som blir brukt til vurdering av helserelatert livskvalitet. Dette skjemaet består av 85 elementer organisert i 13 domener. Et forenklet skjema består av 39 spørsmål. Jo høyere man skårer, jo dårligere er tilstanden. Skår er mellom 0 og 100. Domene er følgende : struma symptomer, hypotyreose symptomer, hypertyreose symptomer, øye symptomer, tretthet, kognitive plager, angst, depresjon, emosjonell mottakelighet, kosmetiske plager, sosialt liv, daglig funksjon og overall livskvalitet.
Fatigue spørreskjema	Skjemaet består av tre domener: mental fatigue, fysisk fatigue og total fatigue. Total skår er 33 poeng. Jo høyere man skårer, jo trøttere er man.
SF- 36 spørreskjema Short form health survey	Skjemaet består av 36 spørsmål gruppert i 8 utfall som er følgende: fysisk funksjon, kroppslige smerter, fysiske begrensninger grunnet helse, generell helse, sosial fungering, emosjonelle plager, og fysiske begrensninger grunnet emosjonelle plager. Skår på hvert utfall av de 8 utfallene er mellom 0 og 100. Jo høyere man skårer, jo bedre er tilstanden.
HSS (hypothyroid symptom scale)	Skjemaet som inneholder 10 symptomer sett ved hypotyreose. Symptomene er følgende : tretthet, tørr hår, forstoppelse, kuldeintoleranse, vektoppgang, hevelse, muskelstivhet, nedstemthet og svimmelhet. På hvert symptom kan man skåre mellom 0 og 4, der totalt skår er 40. Jo høyere man skårer, jo høyere er alvorlighetsgraden.
VAS (visual scanning test)	Består av 8 skalaer som vurderer stemningsleie. Disse utfallene er følgende: trist, forvirret, engstlig, irritert, anspent, sint, trøtt og agitert. Pasienten kan velge intensiteten av hvert utfall ved å sette punkt på en 10 cm linje der den enden er kontrasten til den andre.
POMS (The profile of mood states)	Består av 7 modulariteter : Global score fatigue, depression-dejection, anger-hostility, confusion-bewildement, tension-anxiety, vigour-activity.
GHQ-28 (Golbergs general health questionnaire)	Skjemaet er delt inn i 4 deler, hvor hver av dem består av 7 elementer. De 4 delene omhandler depresjon, angst, somatisk helse og sosial dysfunksjon. Jo høyere man skårer, jo dårligere er psykisk helse.
SCL 90-R	Den danske versjon blir brukt som er bestående av følgende skalaer : interpersonlig sensitivitet, somatisering, angst, depresjon, global index og totale positive symptomer. Jo høyere man skårer, jo verre er tilstanden.

Metode

Databasene som ble brukt i denne litteraturstudien er hovedsakelig PubMed, Medline. Vi har utført systematisk litteratursøk i 05.11.2022, der alle studier publisert fram til denne datoen ble inkludert. Deretter ble relevante studier selektert. Vi har brukt følgende MeSH-termer: thyroidea, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, Levothyroxine, combination therapy, Liothyronine, side effects, residual symptoms.

Vi har utført søket for det meste i PubMed-databasen med følgende engelske søkebegreper:

[Thyroidea], [Subclinical hypothyroidism], [Combination therapy with T3 + T4], [Thr92Ala], [Hypothyroidism treatment]

[Hypothyroidism] AND/OR [Levothyroxine monotherapy]

[Hypothyroidism] AND/OR [Liothyronine monotherapy]

[Liothyronine monotherapy] AND/OR [Levothyroxine monotherapy]

[Hypothyroidism] AND/OR [Combination therapy]

[Liothyronine] AND/OR [Bone metabolism]

[Liothyronine] AND/OR [Effects]

[Liothyronine] AND/OR [Combination therapy]

[Hypothyroidism treatment] AND/OR [Quality of life]

Vi har kombinert termene med operatoren «AND» og «OR» mellom dem eller uten en operator. Vi har sett på studier som er publisert fra og med år 2000, der vi har prøvd å prioritere de nyeste studiene.

Inklusjonskriterier som er brukt i denne studien er følgende:

1. Studiene gjort på pasienter med en eller annen form for hypotyreose blant annet subklinisk-, manifest hypotyreose og sentral hypotyreose.
2. Studier som sammenlignet pasienter med hypotyreose med kontroll individer.
3. Studier som vurderte effekten av hypotyreosebehandling.
4. Studiene som ga målingene av tyroideafunksjon.
5. Studier som sammenlignet to eller flere behandlingsformer.

Eksklusjonskriteriene var følgende: 1. Studier som inkluderte medfødt hypotyreose. 2. Postpartum tyroiditt. 3. Studier som inkluderte gravide kvinner. 4. Studier gjort på bare pasienter med hypertyreose. 5. Studier utført på dyr.

Vi har lest abstrakt til ca. 171 artikler. Men vi endte med å bruke 65 artikler i oppgaven. Etter å ha ekskludert uaktuelle studier, endte vi med å inkludere resultater som er funnet i 17 studier. Disse artiklene ble lest i fulltekst av begge forfatterne av oppgaven.

Resultater

Resultatene fra de 17 identifiserte studiene er summert i tabell 2.

3.1. Studier som vurderte effekten av LT3

Fire av de identifiserte studiene vurderte effekten av LT3 monoterapi hos pasienter med hypotyreose sammenlignet med LT4 monoterapi. Tre av disse studiene var randomiserte ikke blindet cross-over studier (36, 37, 38). Disse tre studiene var fra samme kohort. Den første studien av Bjerkreim, B. A. et al. fra 2022 (36), undersøkte om det var en forbedring i livskvalitet med LT3 monoterapi sammenlignet med LT4. Studien brukte tre ulike spørreskjemaer for å vurdere effekten av LT3 monoterapi på fatigue og livskvalitet sammenlignet med LT4-behandling, nemlig ThyPRO, SF-36 og Fatigue-spørreskjema (36).

Studien inkluderte 59 kvinnelige pasienter i alder mellom 18-65 år med gjennomsnittsalder 42,9 år, der kun 47 pasienter fullførte studien (36). Behandlingsperioden varte i 12 uker med LT4 monoterapi og 12 uker med LT3 monoterapi. Pasienter som fikk kombinasjonsterapi før studiestart, ble pålagt å fullføre en fire ukers periode med LT4 monoterapi. før studien startet. LT4 dosen ble beregnet basert på ekvivalensforholdet mellom LT4 og LT3 som er 3:1. De fleste i begge behandlingsgruppene hadde TSH nivåer mellom 0,1-3,6 mU/L ved studiestart, LT3-gruppen hadde signifikant høyere TSH nivåer sammenlignet med LT4 gruppen med en median på henholdsvis 1,33 mU/L og 0,61 mU/L ($P < 0.018$) på slutten av studien (36). Resultatene viser at TSH ikke blir supprimert på LT3 monoterapi sammenlignet med LT4 monoterapi.

Studien på livskvalitet hos disse kvinnelige pasientene var basert på tyroidea relatert livskvalitet spørreskjema (ThyPRO) og to generelle spørreskjemaer, der den ene het «Short Form Health Survey» (SF-36) og den andre spurte om fatigue symptomer. SF-36 inneholdt 36 spørsmål som var fordelt i 8 ulike modaliteter som omhandlet fysisk funksjon, fysiske begrensninger grunnet helse, kroppslige smerter, generell helse, sosial fungering, emosjonelle plager, og fysiske begrensninger grunnet emosjonelle plager. Deltakerne svarte på SF – 36 spørreskjemaet rett før studiestart og ved slutten av studien. Ved begynnelsen og slutten av de to behandlingsperiodene ble det tatt kliniske målinger for å vurdere kardiovaskulær risiko, inkludert hvilepuls og blodtrykk, samt tyroideafunksjon.

Etter 12 ukers behandling med LT3, ble symptomene for fatigue betydelig forbedret i alle tre dimensjoner (fysisk, mentalt og total tretthet) sammenlignet ved studiestart. I motsetning var det ingen signifikant endring i livskvalitet med LT4 behandling. I Fatigue spørreskjema er det slik at jo høyere man skårer, jo trøttere er man. Etter 12 ukers behandling med LT3, ble skårene på Fatigue spørreskjema betydelig forbedret i alle tre utfall (fysisk, mentalt og total tretthet) sammenlignet med studiestart. I motsetning til dette har ikke behandling med LT4 ført til en betydelig endring i skår på noen av de tre utfallene av tretthet sammenlignet med studiestart. I tillegg var skårene på alle tre utfallene bedre i gruppen som fikk LT3 sammenlignet med gruppen som fikk LT4 (36).

Etter 12 ukers behandling med LT3 ble alle SF-36-skala-skårene, bortsett fra kroppslige smerter, betydelig forbedret sammenlignet med studiestart, noe som indikerer en forbedring i livskvalitet (QoL) (36). Det var ingen signifikante endringer observert i noen av skalaskårene mellom studiestart og etter LT4-behandling. Men når man sammenlignet LT4- og LT3-behandlingsperiodene, ble det funnet at bare tre skalaer var signifikant høyere i LT3-gruppen: Vitalitet, sosial funksjon og mental helse (36).

Når det gjelder sykdomsspesifikt spørreskjema (ThyPRO), forbedret alle ThyPRO-skårene seg betydelig med LT3 behandling, bortsett fra kosmetiske plager. De mest merkbare forbedringene ble observert for tretthet ($P < 0.0001$) og kognitive plager ($P < 0.0001$). Ved sammenligning av LT3- og LT4-behandlingsgruppene var alle ThyPRO-skårene funnet å være signifikant lavere i LT3-behandlingsgruppen. Behandling med LT4 viste kun signifikante forbedringer for kognitive plager og redusert daglig funksjon (36).

Forfatterne i denne studien fant ut at 36 (61 %) pasienter hadde en genetisk variasjon for DIO2 (Thr92Ala), der 32 (54,2 %) pasienter var heterozygote og fire (6,8 %) pasienter var homozygote for denne genvarianten. Pasienter med denne gen variasjonen hadde signifikant redusert livskvalitet sammenliknet med deltakerne som ikke hadde denne gen variasjonen, spesielt når de ble behandlet med LT4 monoterapi (36). Ingen signifikante forskjeller ble observert når det gjelder kardiovaskulære effekter bl.a. hvilepuls, systolisk blodtrykk og diastolisk blodtrykk når vi sammenligner LT3 behandling med LT4 behandling (36). På slutten av studien ble alle de 47 pasientene som fullførte begge behandlingsperiodene bedt om å angi hvilken behandling de foretrakk. Av de 47 pasientene foretrakk 16 (34 %) LT4-monoterapi, 28 (60 %) foretrakk LT3 monoterapi, og 3 (6 %) hadde ingen preferanse (36).

Den andre studien utført av Bjerkreim, B. A. et al., som var også fra 2022 (37), vurderte effekten av LT3 monoterapi på biomarkører for tyroideasignaler i perifert vev sammenlignet med LT4 monoterapi (37). Studien inkluderte 59 kvinnelige pasienter med gjennomsnittsalder på 42,9 år som hadde fått LT4 behandling med gjennomsnittlig varighet på 10,6 år. Av de 59 pasientene, var det 47 som fullførte begge behandlingsperiodene med enten LT4 eller LT3 i 12 uker. Studien undersøkte ulike effekter av LT3 og LT4 monoterapi på perifert vev inkludert serumnivå av LDL, HDL, TC, og markører for beinomsetning (prokollagen 1 «PINP» og C-terminal telopeptid «CTX») i tillegg til måling av pro-B-type natriuretisk peptid (NT pro-BNP); en markør for diagnostisering av hjertesvikt (37).

LT3 monoterapi førte til en signifikant reduksjon i TC og LDL-kolesterolnivået sammenlignet med LT4 monoterapi. Videre ble forholdet mellom LDL og HDL-kolesterol også redusert med LT3 behandling, sammenlignet med LT4 behandling, med ($P=0.026$). LT3 monoterapi førte til signifikant lavere serumnivå av rT3 (median 0,03 nmol/L) sammenlignet med LT4 monoterapi (0,46 nmol/L), med ($P<0.001$). Det var ingen signifikant forskjell på median serumnivåer av NT pro-BNP mellom LT3- og LT4-gruppene. Mediannivåene av SHBG steg vesentlig etter LT3 behandling (75 nmol/L) sammenlignet med LT4 monoterapi (56 nmol/L), der ($P=0.001$). Det var ingen vesentlige forandringer i beinomsetning markørene «PINP» og «CTX» mellom de to behandlingsgruppene. Når det gjelder bivirkninger rapporterte LT3 gruppen 17 bivirkninger, der den hyppigste rapporterte bivirkning er luftveisinfeksjon med 5 tilfeller vs. 3 tilfeller hos LT4 gruppen (37).

Den tredje studien utført av Bjerkreim, B. A. et al. fra 2021(38), vurderte effekten av LT3 monoterapi på aktivering av brunt fettvev og kuldeintoleranse som restsymptom sammenlignet med LT4 monoterapi. Forfatterne i denne studien fant ut at det var økt aktivering av brunt fettvev, økt metabolisme og redusert intoleranse for kulde (38). Studien inkluderte 59 kvinner med hypothyreose som hadde restsymptomer til tross for at de stod på enten LT4 monoterapi eller kombinasjonsterapi i minst 6 måneder. Av de 59 pasientene, hadde 54 kuldeintoleranse som restsymptom. Kvinnene fikk LT4 og LT3 i 12 uker vekselvis i et randomisert mønster. I studien ble det brukt infrarød termografi (IRT) for å måle endringer i hudtemperatur i det supraklavikulære området (SCV) som ligger over brunt fettvev, og over brystbein som ikke ligger over brunt fettvev, både under hvile og ved kuldestimulering. I tillegg målte studien nivåene av eksosomal miR-92a, som er en biomarkør for aktiveringen av brunt fettvev (38).

TSH-konsentrasjonen var høyere hos pasienter som fikk LT3 monoterapi med en median på 1,33 mU/L, sammenlignet med de som fikk LT4 monoterapi, som hadde en median på 0,61 mU/L. Denne forskjellen var statistisk signifikant ($P=0.018$) (38). Dessuten tyder resultatene på at behandlingen med LT3 kan føre til et større gjennomsnittlig vekttap på 1,07 kg, sammenlignet med LT4 behandlingen. Denne forskjellen var statistisk signifikant ($P<0.001$) (38). Det var ikke en signifikant forskjell i mengden energi som kroppen brukte per kroppsvektenhet mellom de to behandlingsgruppene. Dessuten var det en liten, men statistisk signifikant forskjell i den gjennomsnittlige kjernetemperaturen mellom LT3-behandlingsgruppen og LT4-behandlingsgruppen, der ($P=0,002$) (38).

Når det gjelder infrarød termografi, så var avkjølingseffekten som respons på kuldestimuli svakere hos de som fikk LT3 behandling sammenlignet med de som fikk LT4 behandling for både SCV- og brystregionen. Nedgangen i temperatur målt etter kuldestimulering var brattere hos de som fikk LT4 behandling. Den gjennomsnittlige hviletemperaturen i SCV-regionen var høyere enn i den sternale regionen hos LT3-behandlingsgruppen sammenlignet med LT4-behandlingsgruppen ($P<0.001$). Termiske bilder som ble tatt etter kuldestimulering i SCV-regionen viste lavere temperatur hos de som fikk LT4 behandling. Det var ingen signifikant variasjon i mengden av miR-92a i eksosomer i serumet mellom de to behandlingsgruppene (38).

Den fjerde studien er en retrospektiv kohortstudie utført av Leese, G. P. et al. (2016) (39), observerte effekten av LT3 monoterapi sammenlignet med LT4 hos hypotyreose pasienter i 17 år. Studien fokuserte på dødelighet, innleggelse for hjerte og kar sykdommer, brystkreft og psykiske lidelser (39). Studien inkluderte en populasjon på 400000 i Tayside regionen i Skottland. Pasientene ble foreskrevet substitusjonsbehandling fra 1997 til 2014, der den gjennomsnittlige oppfølgingsperioden var 10,8 år (39).

Studien sammenlignet pasienter som brukte enten kombinasjonsterapi eller LT3 monoterapi ($n=400$, hvorav 73 sto på LT3 monoterapi) med de som bare brukte LT4 ($n=33\ 955$). Gjennomsnittsalderen for gruppene som tok kombinasjonsterapi eller LT3 monoterapi var 46,8 år, mens gjennomsnittsalderen var 59,5 år for de som tok LT4 monoterapi. Studien så på dødeligheten og innleggelser for hjerte- og karsykdommer, brudd, atrieflimmer, psykiske sykdommer, brystkreft samt bruk av bifosfonater, statiner, antidepressiva og antipsykotika. Resultatene viste at de som bare tok LT4 monoterapi ikke hadde økt risiko for hjerte- og karsykdommer, atrieflimmer eller brudd, sammenlignet med de som

brukte LT3. Det var imidlertid økt risiko for nye resepter på antipsykotiske medisiner, i tillegg en ikke-signifikant trend mot økning i brystkreft og ny bruk av antidepressiva (39).

Det var ingen signifikant forskjell i TSH konsentrasjon mellom pasientgruppene ved studiestart. Median TSH var høyere for pasienter som tok LT4 monoterapi med 2,8 mU/l vs. 1,07 mU/l hos pasientgruppen som tar LT3/kombinasjonsterapi. Det ble verken observert en økt risiko for atrieflimmer, kardiovaskulær sykdom, eller frakturer blant pasienter som tok LT3-monoterapi over en lengre periode. Men, det ble observert en økning i bruk av antipsykotika i løpet av oppfølgingsperioden. (39).

Når det gjelder andre studier som inkluderte LT3 monoterapi, fant vi tre studier som undersøkte farmakodynamiske egenskaper av LT3. Vi fant også en relevant studie som studerte sammenhengen mellom TSH, T4 og T3 serumkonsentrasjoner, i tillegg til risikoen for kardiovaskulære hendelser (44).

Peters, A et al gjorde en kohortstudie i år 2000 (40). I denne studien ble det tatt blodprøver av thyroideafunksjonen hos 1049 pasienter (>40 år) ved deres innkomst til akuttmottaket i 1995 mellom januar og april i Lübeck regionen i Tyskland. Sammenlignet med FT4 og TSH serumnivåer, var forhøyede serum FT3 og TT3-konsentrasjoner assosiert med økt risiko for kardiovaskulære hendelser, som bl.a. angina pectoris og myokardinfarkt med en oddsratio på 2,6 og (P=0.007) (44). Det ble videre utført en oppfølging av pasientene 3 år senere. Det ble da funnet ut at de som hadde forhøyede FT3 nivåer i den første målingen i 1995, hadde 3 ganger høyere risiko for utvikling av koronar hjertesykdom til akutt myokardinfarkt i løpet av de 3 årene (44).

I 2016 utførte Jonklaas, Jacqueline et al. en klinisk studie for å vurdere effekten av å bytte fra LT4 monoterapi til LT3 monoterapi. Dette ble gjort blant 31 pasienter med hypothyreose, hvorav 18 pasienter fullførte studien (45). Studien undersøker virkningen av kortvirkende LT3 på FT3- topp og døgnkonsentrasjon og andre parametere for thyroideafunksjon, som TSH og FT4. Deltakerne fikk 15 µg LT3 i to uker, etterfulgt av 30-45 µg LT3 i fire uker. Parametere for thyroideafunksjon ble tatt 5 minutter før daglig dose, og 30 minutter etter dosen, fulgt av måling hver time deretter i 8 timer. I tillegg ble ukentlig måling av serum T3 nivåer tatt. Ved studiestart var TSH median 1,56 mIU/L, to uker etter studiestart økte TSH median til 5,90 mIU/L for deretter å avta til 3,84 mIU/L etter seks uker. To uker etter studiestart falt T3-nivåer betydelig, men den kom seg etter seks uker. TT3-konsentrasjonen etter LT3-dosering økte etter seks uker, men kom ikke seg til konsentrasjon sett ved

studiestart. Med engang LT4-behandling ble seponert, falt nivåene av FT4. Det var bare skår på fysisk helse målt med SF-36 spørreskjema, i tillegg til hypertyreose symptomer som økte betydelig mot slutten av studien på LT3 monoterapi. Preferanse for LT3 monoterapi økte fra 6 % til 39 % (45). Det ble funnet en signifikant korrelasjon mellom T3- konsentrasjon og hypertyreose symptomer der ($P=0.04$) (45).

Jonklaas, Jacqueline et al. er en studie fra 2015, som inkluderte 12 pasienter med medianalder på 29,3 år. Studien vurderte kortsiktige og langsiktige av en enkelt dose LT3 på TH-nivåer, hjertefrekvens og TSH-konsentrasjon i løpet av 96 timer (46). Konsentrasjonstoppen av serum FT3 oppstod 2,5 timer etter administrering, etterfulgt av en økning i hjertefrekvens 5 timer etter administrering. Reduksjonen i TSH-konsentrasjon 2 timer etter administrasjon og nådde den laveste konsentrasjon etter 12 timer, som var signifikant lavere enn studiestart ($P=0.001$), og holdt seg lavere enn baseline-verdien i 2-3 dager. Ved studiestart var pulsen hos alle deltakerne mindre enn 75 slag per minutt, den høyeste pulsen målt ti timer etter LT3 inntak var 94 slag per minutt. Median puls var høyest ti timer etter inntak av LT3 dosen ($P=0.009$) (46).

Celi, F. S. et al. utførte i 2010 en randomisert, dobbel-blindet crossover studie med mål om å bestemme den farmakodynamiske ekvivalensen av LT3 og LT4 hos tyroideakreftpasienter under TH-abstinens (47). Studien involverte 10 tyroidektomiserte pasienter som fullførte studien. Ingen alvorlige bivirkninger ble registrert, og ingen pasienter rapporterte hypertyreose- eller hypotyreose-symptomer ved innleggelse. Systolisk blodtrykk på LT3 med median 117 vs. 111 mmHg på LT4. Medianen av diastolisk blodtrykk på LT3 var 73,11 vs. 69,2 mmHg på LT4, dvs. ingen signifikant forskjell i blodtrykket. Det samme gjaldt puls, som var også lik mellom behandlingsgruppene. Dosen LT3 som var nødvendig for å normalisere TSH var rundt 40,3 mcg/dag vs. LT4-dose rundt 115 mcg/døgn. TT3 var vesentlig høyere på LT3 monoterapi med median på 2,84 vs. 1,49 nmol/L på LT4 der ($P=0.017$). TSH nivåene var nesten like mellom behandlingsgruppene. Tre pasienter foretrakk LT3, fire foretrakk LT4, og tre ga ingen preferanse på slutten av studien. Den terapeutiske substitusjonen av LT3 for LT4 oppnådd i et forhold på omtrent 1:3 (47).

3.2. Studier som vurderte effekten av LT4 eller kombinasjonsterapi

Blant andre studier som vurderte effekter på LT4 monoterapi, eller sammenlignet effekten av LT4 monoterapi vs. kombinasjonsterapi, valgte vi den nyeste studien som vurderte symptomer hos pasienter behandlet med LT4 vs. friske individer (40). I en annen studie ble det vurdert markører for tyreidefunksjon hos hypotyreose pasienter med normalisert TSH på LT4 monoterapi (48). I tillegg valgte vi 2 metaanalyser (34, 35), og 5 relevante studier (41, 42, 43, 49, 50), som sammenlignet effekten av LT4 monoterapi vs. kombinasjonsterapi.

En kohortstudie utført av Freeman, M. K. et al. publisert i 2019, inkluderte 301 pasienter og 261 kontrollpersoner som fullførte studien (40). Studien brukte hypotyreose symptom skala (HSS) for å undersøke forekomsten av hypotyreose symptomer hos hypotyreose pasienter behandlet med LT4 i minst 6 måneder, sammenliknet med kontroll individer. Det ble funnet en signifikant forskjell i gjennomsnittlige skår hos LT4 behandlet pasienter med median på 13,92 vs. 10,07 med ($P < 0.001$).

Forekomsten av ni symptomer var signifikant høyere hos pasientgruppen, med følgende P-verdier; tretthet ($P < 0.001$), tørr hud ($P < 0.001$), kuldeintoleranse ($P < 0.01$), muskelstivhet ($P < 0.05$), forstoppelse ($P < 0.05$), hukommelsessvikt ($P < 0,05$), hevelse ($P < 0.05$), nedstemthet ($P < 0.05$) og svimmelhet ($P < 0.01$). I tillegg var det vesentlig høyere forekomst av hypertensjon, hjertesykdommer og høyt kolesterol hos pasientgruppen behandlet med LT4 ($P < 0.0001$). Det var 192 pasienter behandlet med LT4 som skåret over 10 på HHS vs. 116 av kontrollindividene (40).

I en tversnittstudie utført av Peterson SJ. et al. i 2016 ble det inkludert 9981 personer, hvorav 469 pasienter mottok LT4 monoterapi (48). Studien så på målinger av 52 parametere. Resultatene viser at hos disse pasientene var konsentrasjonen av TSH høyere med 20 %, 15 % lavere TT3, 5-10 % lavere FT3, 15 % høyere FT4 og total T4 (TT4) sammenlignet med kontrollgruppe. T3:T4 forholdet var 15-20 % lavere hos pasienter på LT4 enn kontrollgruppe. Likeledes var BMI høyere hos pasientgruppen enn kontrollgruppe til tross for lavt daglig kaloriinntak. Samt høyere foreskriving av statiner, beta-blokkere, antidepressiva (48).

Joffe, R. T. et al. er en metaanalyse fra 2007 som inkluderte ni randomiserte, dobbel-blindet kontroll studier. Analysen sammenlignet virkning av kombinasjonsterapi med LT4 monoterapi på kognitiv funksjon og stemningsleie hos hypotyreose pasienter (34). Resultatene viste at det ikke var signifikant forskjell i effekten av LT4 monoterapi og kombinasjonsterapi på psykiske symptomer og kognitiv funksjon i de fleste studier inkludert i den metaanalysen (34).

En annen metaanalyse utført av Grozinsky-Galsberg, S. et al. (publisert 2006), inkluderte 11 randomiserte kontrollstudier utført mellom 1999 og 2005, seks av disse studiene var randomiserte

crossover studier (35). Studien hadde som mål å vurdere effekten av kombinasjonsterapi sammenlignet med LT4 monoterapi på livskvalitet og hypothyreose symptomer. Det ble inkludert 1216 pasienter med manifest hypothyreose. Resultatene viste ingen signifikant forskjell mellom LT4 monoterapi og kombinasjonsterapi på følgende utfall: kroppslige smerter (i 4 studier), depresjon (i alle studier), tretthet (i 6 studier), angst (i 7 studier) og livskvalitet. Ingen bedre effekt av kombinasjonsterapi ble funnet da det gjaldt biokjemiske markører for TH-signalering inkludert TC, HDL, LDL, TG og kroppsvekt (35).

Valizadeh, M. utførte en studie i 2009 som sammenlignet effekten av kombinasjonsterapi (med ekvivalens 4LT4:1LT3) vs. LT4 monoterapi (42). Studien er en randomisert kliniske studie som inkluderte 71 pasienter, hvorav 60 pasienter fullførte studien. De to pasientgruppene mottok behandling i minst 4 måneder. Resultatene viste ingen signifikant forskjell mellom kombinasjonsterapi og LT4 på følgende målinger: TSH, vekt, blodtrykk, puls, lipidprofil og psykiske plager (vurdert med Golbergs General Health questionnaire, GHQ-28). Det eneste utfallet som forbedret seg vesentlig på kombinasjonsterapi, var angst/insomni ($P < 0.05$) (42).

Bunevicius, R. et al. utførte en dobbel-blindet crossover studie i 2002 (41), som inkluderte 10 kvinner som hadde hypothyreose etter å ha blitt subtotalt tyreoidektomisert grunnet Graves sykdom i Lituanien. Studien sammenlignet effekten av LT4 monoterapi mot kombinasjonsterapi hvor de erstattet 50 mikrogram LT4 med 10 mikrogram LT3. Kombinasjonsterapi førte til signifikant reduksjon i FT4-konsentrasjon fra mediankonsentrasjon 21,1 på LT4 monoterapi til 12,3 pmol/L på kombinasjonsterapi med ($P = 0,008$), men ingen signifikant forandring i TT3, TSH og SHBG. I tillegg reduserte kombinasjonsterapi symptomer på både hypo- og hypertyreose. Kognitiv funksjon ble ikke signifikant forbedret på kombinasjonsterapi. Mental helse ble bedre på noen skalaer av VAS. Det ble også funnet forbedring i venstre ventrikel diastolisk funksjon, men ikke på kroppssammensetning (41).

Bunevicius, R. et al. utførte en studie i 2000 (49), som inkluderte to pasientgrupper. Den første pasientgruppen besto av 11 pasienter med autoimmun hypothyreose og med en medianalder på 45,7 år. Den andre pasientgruppen inkluderte 15 pasienter med hypothyreose etter tyreoidektomi grunnet tyroideakreft. Medianalderen deres var på 46,4 år. Pasientene ble randomisert og tildelt enten LT4 monoterapi eller kombinasjonsterapi i fem uker vekselvis. I kombinasjonsterapien ble 50 mikrogram LT4 byttet ut med 12,5 mikrogram LT3.

Resultatene viste at TT3 økte i begge behandlingsgruppene, mens nivåene av TT4 og FT4 falt. Kombinasjonsterapi ga signifikant bedre effekt hos tyroideakreft pasienter når det gjelder visuell

skanning test og tid. Hos thyroideakreft pasienter var skårene forbedret på seks av syv utfall av POMS på kombinasjonsterapi, der endringen var statistisk signifikant i fire av seks utfall, særlig fatigue ($P=0,006$) og depresjon ($P=0,001$) (49). Kombinasjonsterapi forbedret stemningsleie målt med VAS hos begge behandlingsgruppene, der 4 av 8 utfall var signifikant forbedret hos pasientgruppen med autoimmun hypotyreose vs. 6 av 8 hos thyroideakreft pasienter. I tillegg hadde kombinasjonsterapi hos kvinner som ble behandlet etter thyroideakreft bedre effekt på mentalhelse enn de som har autoimmun hypotyreose (49).

Nygaard, B. et al. utførte en dobbel-blindet randomisert crossover studie i 2009. Studien inkluderte 59 pasienter med manifest hypotyreose, deres medianalder var 46 år (43). Pasientene fikk LT4 monoterapi i tolv uker og kombinasjonsterapi (bytte 50 mikrogram LT4 med 20 mikrogram LT3) i 12 uker på et randomisert mønster. Kombinasjonsterapi førte til en signifikant bedring i 7 av 11 utfall på QoL og depresjon sammenlignet med LT4 monoterapi. Livskvalitet ble vurdert ved bruk av SF-36 spørreskjema. Depresjon ble vurdert via SCL 90-R. Det var 49% av pasienten som foretrakk kombinasjonsterapi, 35% ga ingen preferanse og 15% foretrakk LT4 monoterapi (43).

Fadeyev, V. et al. (50), 2010 gjorde en randomisert-kontroll-studie, som inkluderte 36 premenopausale kvinner, med ubehandlet hypotyreose. Pasienter ble delt i 2 grupper, der gruppe A med 20 pasienter fikk monoterapi med LT4, mens den andre gruppen B fikk kombinasjonsterapi med LT4 + LT3 med 2:1 forhold. Studien målte TSH, lipidprofil, beinmetabolisme parametere (osteokalsin og deoxy pyridinolin i urin), i tillegg til EKG monitorering ved studiestart og på slutten av studie. Begge gruppene fikk behandlingen i 6 måneder (50).

Resultatene viste at det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene da det gjaldt EKG monitorering, TSH nivåene, HDL og TG, men LDL var signifikant redusert hos kombinasjonsterapi gruppen sammenlignet med LT4 gruppen ($p<0.05$). Hos kombinasjonsterapi gruppen var det økning i serum osteokalsin nivå med 3.35 ng/ml, mens de som mottok monoterapi med LT4 hadde økning med bare 0,4 ng/ml. Men, ved studiestart var det ingen betydelig forskjell i serum osteokalsin mellom begge gruppene. Likevel, var det ved studiestart lite betydelig forskjell mellom gruppene da det gjaldt deoxy pyridinoline nivå i urinen. Derimot, var det ved slutten av studiet en betydelig økning av deoxy pyridinoline hos de som fikk kombinasjonsterapi, sammenlignet med LT4 monoterapi med ($P<0.05$) (50).

Tabell 2: Oversikt over identifiserte studier på LT3 vs. LT4 i monoterapi eller i kombinasjon.

Studie	Studiedesign	Behandlingsform	Populasjon	Vurdering	Funn	Kommentar
Bjerkreim B. A. Et al. 2022	Randomisert ikke blindet krossover	LT3 vs. LT4	59 kvinner, medianalder 42,9 år	ThyPRO, SF-36, Fatigue spørreskjema, TH, TSH	Bedre effekt av LT3 vs. LT4	61% av deltakere med Thr92A1a
Bjerkreim B. A. Et al. 2022	Randomisert ikke blindet krossover	LT3 vs. LT4	59 kvinner, medianalder 42,9 år	TC, LDL, HDL, NT Pro-BNP, SHBG, PINP, CTX	Bedre effekt av LT3 vs. LT4	61% av deltakere med Thr92A1a
Bjerkreim B. A. Et al. 2021	Randomisert ikke blindet krossover	LT3 vs. LT4	59 kvinner, medianalder 42,9 år	Infrarød kamera av BAT, kjernetemperatur og vekt.	Bedre effekt av LT3 vs. LT4	61% av deltakere med Thr92A1a
Leese, G.P. et al. 2016	Retrospektiv kohortstudie	Kombinasjonsterapi /LT3 vs. LT4	400000 hvorav 72 LT3, 328 komb. Og 33955 på LT4	Risiko for kardiovaskulære hendelser, brudd, AF, bruk av statiner osv.	Ingen økt risiko ved bruk av LT3 vs. LT4	Oppfølgingsperiode 17 år, median 10,8 år
Peters, A. et al. 2000	Kohort studie	Ikke nevnt	1049 ≥ 40 år	TT3 og FT3	Forhøyede TT3 øker risiko for kardiovaskulære hendelser	Studien er gjort i Tyskland
Jonklaas Jacqueline et al. 2016	Klinisk studie	LT3	31 pasienter, 18 fullførte	TSH, FT3 og FT4	TSH ble ikke supprimert, fysisk helse på SF-36 og hypertyreose symp. Økte på LT3	Preferanse for LT3 monoterapi økte fra 6% til 39%
Jonklaas Jacqueline et al. 2015	Klinisk studie	LT3	12 Pasienter, medianalder på 29,3 år	FT3, FT4, TSH	Signifikant økning i puls etter LT3 inntak	Daglig dose av LT3 med 50 mcg
Celi, F. S. et al. 2010	Randomisert dobbel-blindet krossover	LT3 vs. LT4	10 tyreoidektomiserde pasienter	TSH konsentrasjon	Terapeutisk substitusjonseffekt av LT3 vs. LT4 =1:3	3 pasienter foretrakk LT3 vs. 4 foretrakk LT4
Freeman, M. K. Et al. 2019	Kohort studie	LT4	301 pasienter og 261 kontrollpersoner	hypotyreose symptom skala	192 pasienter hadde skår > 10 på HSS vs. 116 kontrollpr.	LT4 behandling i minst 6 mnd.
Peterson, SJ. Et al. 2016	Tversnitt studie	LT4	9981 hvorav 469 mottar LT4	52 parametere	Høyere TSH, FT4 og TT4. Lavere FT3 og TT3 hos pasientgruppen	Høyere forskrivning av antidepressiva og betablokkere hos de på LT4
Grozonsky-Galsberg et al. 2006	Metaanalyse	LT4 vs. kombinasjonsterapi	1216 pasienter	Livskvalitet, mental helse, hypotyreose symptomer	Ingen signifikant forskjell mellom behandlingsformene	Metaanalyse som inkluderte 11 RCTs
Joffe, R. T. et al. 2007	Metaanalyse	kombinasjonsterapi/ LT3 vs. LT4	9 randomiserte, dobbel-bindet kontrollstudier	Kognitiv funksjon og stemningsleie.	Ingen signifikant forskjell mellom behandlingsformene.	
Valizadeh et al. 2009	Randomisert klinisk studie	LT4 vs. kombinasjonsterapi	71 paienter, hvorav 60 fullførte studien	TSH, blodtrykk, puls, lipider, psykiske plager	Bare fobedring av angst/insomni på komb.	Psykiske plager vurdert ved GHG-28
Bunevicius, R. Et al. 2002	Randomisert, dobbel-blindet crossover studie	Kombinasjonsterapi vs. LT4	10 tyreoidektomiserde kvinner	FT4, TT3, Tsh, SHBG, hypo- og hypertyreose symptomer	Signifikant reduksjon av FT4, forbedring av mentalhelse på kombinasjonsterapi	Pasientene var subtotalt tyreoidektomiserde grunnet Graves sykdom
Bunevicius, R. Et al. 2000	Randomisert klinisk studie	Kombinasjonsterapi vs. LT4	26 pasienter	TT3 og FT4 og TT4, stemningsleie	Forbedret stemningleie på kombinasjonsterapi	11 av 26 med autoimmun hypotyreose, 15 tyreoidektomiserde pas.
Nygaard, B: et al. 2009	Randomisert, dobbel-blindet crossover studie	Kombinasjonsterapi vs. LT4	59 pasienter, medianalder 46 år	SF-36 spørreskjema, SCL 90-R	Signifikant bedring av depresjon og livskvalitet på kobinasjonsterapi	49 pasienter foretrakk kombinasjonsterapi vs. 15 LT4
Fadeyev, V. et al . 2010	Randomisert kontrollstudie	Kombinasjonsterapi vs. LT4	36 premenopausale kvinner	EKG, TSH, lipidprofil, beinmetabolisme parametre	Signifikant reduksjon av LDL, økt deoxypyridinoline kons. på kombinasjonsterapi	Kombinasjonsterapi med forhold LT4/LT3 med 2:1

Diskusjon

4.1. Mulige forklaringer på at standardbehandling ikke er tilfredsstillende hos alle pasienter

I denne prosjektoppgaven forsøker vi å svare på de potensielle fordelene og ulempene med LT3 monoterapi for hypotyreose pasienter med residualsymptomer på monoterapi LT4. For å kunne svare på dette er det viktig å nevne bakgrunnen for vurdering av andre behandlingsformer enn LT4 monoterapi. Det er viktig å nevne mulige forklaringer på hvorfor det er rundt 5-15% av hypotyreose pasienter som mottar LT4 og fortsatt lider av residualsymptomer (40, 51).

For det første kan det å vite at man har kronisk sykdom og at man er avhengig av medikamenter hele livet i seg selv være årsaken til å tro at behandlingen ikke er nok og at man er mindre frisk. Andre potensielle grunner kan være lav etterlevelse av behandlingen, mangel på kunnskap om sykdommen, og manglende forklaring om sykdommen fra helsepersonell, der informasjonen ofte utelukkende fokuserer på symptomer. Med tanke på at hele 14% av pasienter med Hashimotos sykdom lider av en annen autoimmun sykdom i tillegg, kan det tenkes at autoimmunitet i seg selv kan føre til restsymptomer (33). Samtidig er LT4-dosen ofte ikke tilstrekkelig og må justeres (33).

Hos pasienter som står på LT4 monoterapi, og som har normal konsentrasjon av TSH, er det høyere TT4, FT4 og lavere TT3 og FT3 enn hos friske individer (52). Den store variasjonen i FT3/FT4-forholdet tyder på heterogeniteten i dejodinisering av T4 til T3. Dette betyr at T3-produksjonskapasiteten i perifert vev ikke alltid blir tilstrekkelig kompensert ved bruk av LT4 monoterapi. Videre indikerer korrelasjonen mellom TSH- og TH-konsentrasjonene en unormal tilbakekoblingsmekanisme mellom hypofysen og tyroidea hos disse pasientene (52). Mekanismen bak lavt serum T3 ved LT4 behandling har med DIO2 å gjøre. DIO2 katalyserer dejodiniseringen av T4 til T3 i ekstratyreoidalt vev og har kort halveringstid (en time) som reduseres til 20 minutter etter interaksjon med T4, fordi den blir utsatt for degradering av protease-enzymmer. Imidlertid er DIO2 mer stabil og mindre sensitiv for degradering i hypotalamus. Dette resulterer i at man trenger høyere doser av LT4 for å normalisere T3 enn for å normalisere TSH.

Et annet viktig poeng er at det kreves større doser LT4 for å normalisere T3 i alle vev og at TSH er ikke den beste markøren for tyroidea funksjon. Dessuten fører ikke TSH-normalisering ved LT4 monoterapi til normalisering av systemiske markører for tyroideafunksjon bl.a. serum TC og LDL-

kolesterol(53). Signifikante negative korrelasjoner ble funnet mellom log TSH og T3. Det vil si at for den samme TSH-verdien, var FT3 lavere hos LT4-behandlede hypothyreose pasienter enn hos friske individer (54).

Videre ble en spesifikk genetisk variasjon, kjent som Thr92Ala i DIO2-genet, involvert i denne sammenhengen. Denne single nukleotide polymorfismen (SNP) har vært knyttet til nedsatt psykologisk velvære på LT4 monoterapi og forbedret respons på kombinasjonsterapi. Det antas at dette kan være relatert til DIO2-rollen i å konvertere T4 til T3 i hjernen, da studier har vist at SNP kan resultere i redusert DIO2-aktivitet (33). Denne polymorfismen resulterer i lavere nivåer av intracellulært T3 grunnet redusert aktivitet av DIO2, nemlig dejodinisering av T4 og dermed mindre biologisk effekt og restsymptomer som resultat (55). Det antas at opptil 80 % av T3 funnet inne i hjerneceller produseres ved å konvertere T4 til T3 gjennom dejodinisering, som katalyseres av DIO2. Forskning har vist at tilstedeværelsen av Thr92Ala SNP i DIO2-genet, kan føre til redusert aktiviteten til DIO2-enzymet, som kan påvirke T4-T3-konverteringsprosessen i hjernen (33) I tillegg er det å være homozygot for DIO2 Thr92Ala assosiert med høyere HbA1C-nivåer (56).

Sviktende standardbehandling har åpnet dørene for nye behandlingsformer, nemlig kombinasjonsterapi og LT3 monoterapi. De fleste studiene konkluderte med at LT4 monoterapi bør forbli som standardbehandling, sammenliknet med bruken av kombinasjonsterapi. Dette forklares bl.a. med at kombinasjonsterapi bidrar til å suppressere TSH <0.02 mU/L, noe som er forbundet med svekket stemningsleie (57). I tillegg kan kombinasjonsterapi bidra til betydelige svingninger i steady-state FT3 serumkonsentrasjoner (57). Noe som er forbundet med en høyere risiko for subklinisk hypertyreose og svekket velvære. Videre vises det at kombinasjonsterapi er assosiert med lett økt benresorpsjon, sammenliknet med LT4 monoterapi (50). Samlet sett har kombinasjonsterapi vist lite optimale resultater.

På den andre siden er det to studier som foreslo en bedre effekt av kombinasjonsterapi på mental helse, sammenliknet med standardbehandling, særlig hos tyreoidektomiserte pasienter (41, 49). Dette kan forklares av at deres tyroidea ikke kan produsere T3, og ved å gi eksogen T3 og T4, kan de oppnå et normalt TH-mønster. Det ble også funnet en positiv korrelasjon mellom TSH-konsentrasjon og mental helse. Høyere sirkulerende T3, som følge av LT3 administrering, fører til at mer T3 presenteres for hjernen. Dette bidrar til at T3 både virker som neurotransmitter og kan påvirke effekten av andre transmittere på hjernen (49).

4.2. Begrensninger i studier som sammenlignet effekten av kombinasjonsterapi med LT4 monoterapi

Resultatene i disse studiene som støttet kombinasjonsterapi (41, 49), er ikke pålitelige av flere grunner. For det første ble disse studiene utført for ca. 20 år siden, og det er få deltakere i begge studiene. I tillegg er ikke pasientgruppene homogene og etiologien bak hypotyreose ble ikke avklart i disse studiene. På bakgrunn av dette er disse studiene kritisert for seleksjonsbias. I tillegg var det lav sensitivitet i metodene brukt for å vurdere behandlingseffekt. Blant annet kunne de velge mellom behandlingsformene, og oppga subjektive symptomer. I tillegg førte feilaktig TSH-måling og lav andel symptomatiske pasienter til at den sanne effekten av kombinasjonsterapi ikke kom fram. Det var stor variasjon da det gjaldt behandlingsrespons på thyroideafunksjon, samt variasjon i konverteringskapasiteten av T4 til T3. Videre foreslår alle retningslinjer at LT4 monoterapi er den foretrukne behandlingsformen (33). I tillegg viste disse studiene en bedre effekt av kombinasjonsterapi på et fåtall pasienter, der mange av dem var tyreoidektomiserte. Den ene studien ble gjort på bare 10 tyreoidektomiserte pasienter (41) og den andre inkluderte 15 tyreoidektomiserte pasienter av 26 pasienter (49). I denne studien (50) var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene da det gjaldt bentetthet målt med densitometri, selv om det ble vist en signifikant forskjell i konsentrasjonen av deoxypyridinolin i urinen. Dette kan forklares av studiens korte varighet.

4.3. Hva er den beste måten å vurdere effekten av kombinasjonsterapi

For å få mer pålitelige resultater av studiene bør man inkludere homogene pasientgrupper, og med lengre behandlingsperioder for å evaluere effekten av T3 på perifert vev. Videre er det viktig å observere behandlingseffekt på perifere objektive parametere som beintetthet, kardiovaskulære risikofaktorer, lipidprofil og andre kliniske symptomer som er spesifikke for hypotyreose. Det er fire pasientgrupper som kan være aktuelle for å vurdere effekten av kombinasjonsterapi (3).

Den første pasientgruppen er pasienter med autoimmun hypotyreose. Restsymptomene hos den behandlede pasientgruppen kan skyldes en kronisk og progressiv sykdom, eller en foreliggende autoimmun komorbiditet (3). Likeledes har pasienter med primær hypotyreose dårligere nevrokognitiv funksjon og velvære, sammenlignet med normal populasjonen (58). Den andre gruppen er pasienter som ble tyreoidektomisert, og derfor er helt avhengige av eksogene hormoner. Det ble funnet at ca. én av ti pasienter i denne gruppen får nytte av å få LT3. Hos tyreoidektomiserte pasienter er den femtedelen av T3 som produseres av tyroidea borte, og må derfor kompenseres ved å gi høyere doser LT4 som blir dejodinisert i perifere vev av DIO2 (3). Pasienter som er totalt tyreoidektomiserte, må

ha høyere konsentrasjoner av serum T4 for å få normalisert T3, noe som ble observert hos pasienter som står på LT4-monoterapi (3). Den tredje gruppen er hypotyreose pasienter som har depresjon som restsymptom. Forhøyet anti-TPO er forbundet med depresjon (odds ratio 3,0) (59). Nyere data viser at T3 øker den antidepressive effekten av sertralin (SSRI) hos eutyroide pasienter med depresjon (60, 61).

Den siste, og den viktigste, gruppen er hypotyreose pasienter med DIO2-polymorfisme. Variasjonen i DIO aktiviteten kan forklare hvorfor noen pasienter har redusert livskvalitet og residualsymptomer til tross for normalisert T3 og TSH hos pasienter som mottar LT4 monoterapi. For eksempel er DIO2 Thr92Ala genotype assosiert med økt BMI, endret respons på substitusjonsbehandling, redusert kognitiv funksjon, endring i HHT-akse og endret beinomsetning (3). Denne polymorfismen er assosiert med redusert fysiologisk velvære hos pasienter som står på LT4 monoterapi. Kombinasjonsterapi viste bedre effekt hos den siste gruppen. Det er viktig å vite at nivåer av sirkulerende T3 kanskje ikke er en direkte refleksjon av nivåene av intracellulær T3. Dette antydes av det faktum at den undersøkte polymorfismen ikke hadde noen effekt på nivåene av sirkulerende TH (3).

4.4. LT3 som monoterapi

T3 spiller en viktig rolle i å øke uttrykk av LDL-reseptoren og dermed føre til økning av LDL-clearance. Mekanismen bak dette er at promotoren av LDL-reseptorgenet inneholder et tyroidhormonresponsivt element (TRE), som tillater T3 å modulere genuttrykk av LDL-reseptoren (21, 62). Ytterligere regulerer T3 4-8% av gener i menneskelig skjelettmuskulatur, og hypofysecellelinje (63). Dessuten ble det observert at et "lavt T3-syndrom" ligner på TH-profilen til en undergruppe av hypotyreose pasienter som mottar LT4 monoterapi. Selv om T4 monoterapi er standardbehandlingen for hypotyreose pasienter, inkludert de med Hashimotos sykdom, fortsetter en del av pasienter å oppleve rest symptomer til tross for at de når en kjemisk eutyroid tilstand med normale TSH-nivåer (64, 65). "Eutyroid, men likevel symptomatiske" pasienter har ikke fullstendig gjenopprettet sin basale metabolisme og serumkolesterol, og de har sannsynligvis lav konsentrasjon av TT3 og FT3. En forstyrret TSH-T3-akse kan forklare de overnevnte funnene. Hormonerstatningsterapi, spesielt T3, har blitt foreslått for alvorlig NTIS (66).

Hypotyreose kan påvirke affektiv og kognitiv funksjon (stemningsleie, konsentrasjon, eksekutiv funksjon, språk, oppmerksomhet, hukommelse og motorisk funksjon), der eksekutiv funksjon og arbeidshukommelsen er mest påvirket. Ustabil stemningsleie, økende angst og depresjonssymptomer er blitt rapportert. I hjernevev og særlig i amygdala og hippokampus er T3 kjernereseptorer dominerende og dette forklarer hvorfor en liten forandring i lokal konsentrasjon av T3 påvirker oppførsel (3). Dette forklarer den observerte forbedring i mental helse hos pasientene som tok LT3 monoterapi (36).

Ved LT4 monoterapi forblir både TT3- og FT3 konsentrasjoner lavere enn hos friske personer til tross for normalisert TSH. T4:T3 ratio er også høyere sammenlignet med friske personer (48). Disse forskjellene tyder på at LT4 monoterapi kanskje ikke er tilstrekkelig for å gjenopprette adekvate serum-T3-nivåer (48). Et lignende skifte i TH-profil ble observert hos pasienter med kronisk utmattelses syndrom. Det bør imidlertid bemerkes at de biologiske effektene av T3 avhenger av dens cellulære konsentrasjoner, som ikke alltid korrelerer med serum T3-nivåer (63). Derfor kan det hende at den svake nedgangen i sirkulerende FT3-nivåer hos pasienter med kronisk utmattessyndrom, ikke nøyaktig gjenspeiler den sanne graden av T3-mangel i målvev. I tillegg var det høyere forekomst av "lavt T3-syndrom" i en undergruppe av kronisk utmattessyndrom -pasienter, noe som kan tyde på mer alvorlig reduserte T3-nivåer i perifere vev (63). Av det som har blitt nevnt hittil kan man hevde at

LT3 monoterapi kan gi høyere intracellulære T3, noe som gir bedre livskvalitet hos pasienter med hypotyreose.

Viktigheten av de nyeste studiene gjort på LT3 monoterapi (36, 37, 38), forsterkes av effekten LT3 monoterapi har hatt på pasientgruppen med restsymptomer eller DIO2 polymorfisme. Alle disse studiene viser bedre effekter av LT3 monoterapi, sammenlignet med kombinasjonsterapi og LT4 monoterapi. For det første, ble tretthet redusert på LT3-behandling. Videre ble alle SF-36-skala-skårene, bortsett fra kroppslige smerter, i tillegg til de aller fleste ThyPRO-skala skårene betydelig forbedret på LT3 monoterapi. Dette indikerer en forbedring i livskvalitet (QoL). Dette gjenspeiles av behandlingspreferanse hos pasienter, der 60 % foretrakk LT3 monoterapi (36). Ytterligere hadde LT3 sterkere potensial for å senke LDL-kolesterol. Verken NT pro-BNP eller markører for beinomsetning ble spesielt påvirket, noe som indikerer at det ikke er noe økt risiko for hjertesvikt eller osteoporose ved LT3 monoterapi (37). LT3 supprimerte ikke serumkonsentrasjon av TSH, noe som skjer på LT4 monoterapi. I tidligere studier ble det vist at jo høyere TSH nivå, jo bedre blir den mentale helsen (49).

Dessuten økte metabolsk rate på LT3 monoterapi, forklart av høyere kroppstemperatur og større vekttap hos disse pasientene (38). Det har blitt anslått at opptil 45 % av T3 intracellulært i BAT kommer fra sirkulasjonen (67). Hos hypotyreose pasienter kan lavere nivåer av FT3 i sirkulasjonen føre til redusert kroppstemperatur på grunn av nedsatt BAT-aktivering. Dette kan forklare hvorfor noen pasienter som står på LT4 monoterapi fortsetter å oppleve kuldeintoleranse (67). LT3 monoterapi kan forbedre livskvaliteten hos hypotyreose pasienter ved å øke nivåene av T3 i sirkulasjonen og dermed øke aktiviteten til BAT. Det kan antas at denne forbedringen i livskvalitet er relatert til T3-effektene på BAT. LT3-monoterapi ga heller ingen ekstra risiko for atrieflimner, hjerte- og karsykdommer eller frakturer observert under 17 års oppfølgingsperiode (39). Slik ser vi at LT3 monoterapi er en lovende behandling når det gjelder livskvalitet og restsymptomer.

På den andre siden er forhøyede serumkonsentrasjoner av T3 forbundet med økt sannsynlighet for å utvikle kardiovaskulære hendelser, samt økt puls grunnet kort halveringstid (44, 46). Forhøyede serum T3 nivåer er en risikofaktor for utvikling av kardiovaskulære hendelser og progresjon av koronar hjertesykdom til akutt myokardinfarkt (44). Dessuten klarte ikke en dosering av LT3 på 30-45 µg, gitt én gang per døgn, å returnere serum-TSH til nivåene som ble sett under LT4 monoterapi. Det resulterte også i betydelige svingninger i serumkonsentrasjonen av TT3 og FT3 (45). Serumkonsentrasjonen av T3 øker i løpet av timer, noe som forårsaker en midlertidig økning i hjerterefrekvensen. Imidlertid, er reduksjonen i konsentrasjonen av TSH noe forsinket, men mer vedvarende (46). Som konklusjon kan

en enkelt dose LT3 resultere i vedvarende undertrykkelse av TSH utover 24 timer, til tross for korte økninger i serumkonsentrasjon av T3 og puls (46).

T3 er også med på regulering av osteoblast proliferasjon, differensiering og apoptose. Ved forhøyede konsentrasjoner av TH og særlig T3, «tyreotoksikose», er det økt beinresorpsjon. Men det er uklart om T3 virker direkte på osteoklaster eller om effekten på osteoklaster skyldes indirekte virkning av T3 på osteoblastene (68). I tillegg er hypertyreose assosiert med økt risiko for å utvikle osteoporose og lavenergibrudd (69).

4.5. Begrensninger og styrker

Hoved begrensningene i de tre studiene utført av Bjerkreim et al. (2021 og 2022) er at pasientene var klare over hvilken behandling de fikk, noe som kan ha påvirket resultatene. Det er mulig at de observerte forbedringene i livskvalitet skyldtes pasientenes kunnskap om behandling og forventninger, fremfor selve behandlingen. Denne mangelen på blinding kan ha ført til bias i resultatene (36, 37, 38). I tillegg ble de tre studiene gjort på de samme forsøkspersonene av samme kjønn. Noe annet å bemerke er at det bare var 47 deltakere som fullførte studiene (36, 37, 38). Dessuten, er det uklart om vekttap skyldes økt metabolsk rate, da det kan være andre faktorer som spiller inn, som for eksempel diett eller muskelskjjelving (tremor). Et annet poeng er at evalueringsresultatene av BAT ved bruk av infrarød termografi og mikroRNA ikke er korresponderende. I tillegg burde det ble brukt miR-92a som indikator for aktivering av brunt fettvev i tillegg til U6snRNA (38).

Et positivt poeng ved de tre studiene er at de inkluderte store andeler med restsymptomer, der 57 av 59 pasienter hadde tretthet som restsymptom, og 54 med kuldeintoleranse. Dessuten var det 36 pasienter av 59 med genvariant DIO2 Thr92Ala. Dette var optimalt for vurdering av behandlingseffekten (37, 38, 39).

Studiene som vurderte effekten av LT3 viste ingen signifikant økning i beinomsetning og heller ingen signifikant økt risiko for kardiovaskulære hendelser. For å bekrefte disse funnene, må det utføres flere dobbeltblindet-randomiserte studier med lengre behandlingsperioder og større homogene pasientgrupper. Dette gjelder særlig for hypothyreose pasienter med restsymptomer og for de med genetisk variasjon DIO2 Thr92Ala. Det er også aktuelt å utføre dobbeltblindet-randomiserte studier som sammenligner effekten av kombinasjonsterapi og LT3 monoterapi for å unngå bias i funnene.

Konklusjon

Rundt 10% av hypotyreose pasienter som mottar LT4 monoterapi lider av restsymptomer, til tross for normal TSH-konsentrasjon. Kombinasjonsterapi har vært forsøkt, men studiene har vist skuffende resultater. LT3 monoterapi er en annen behandlingsform som viste bedre effekter på helse relatert livskvalitet og restsymptomer, særlig kuldeintoleranse og forbedret lipidprofil. LT3 har en kort halveringstid som forårsaker fluktuasjon i serumkonsentrasjon av T3, noe som fører til økt puls. Disse bivirkningene kan unngås med depotpreparater som gir langsommere og jevn frigjøring. Det kan ikke med sikkerhet konkluderes at LT3 monoterapi medfører økt risiko for osteoporose og kardiovaskulære hendelser. Videre forskning er nødvendig før man kan konkludere med at LT3 er den foretrukne behandlingsformen.

Vedlegg

Denne prosjektoppgaven er en selektiv litteraturstudie utført av to forfattere, Abdulrahman Harmoush og Bushra Abdalnaser Harmoush. Begge forfatterne har vært like mye involvert i arbeidet med de ulike delene av prosjektoppgaven, nemlig abstraktet, introduksjonen, resultatdelen, diskusjonsdelen og konklusjonen. Begge forfatterne var like mye involvert i seleksjonen av artikler og studier for prosjektoppgaven, der de hver for seg utførte litteratursøk, vurderte studier ut ifra tittel og abstrakt. Etter at de ble enige om hvilke studier som skulle inkluderes i oppgaven, leste begge forfatterne de i fulltekst. Deretter hadde de flere møter for å diskutere resultatene sine for å fullføre oppgaven. Ph.D. Sindre Lee Ødegård har veiledet oss godt i løpet av skriveprosessen.

Litteraturliste

1. Khan YS, Farhana A. *Histology, Thyroid Gland*. StatPearls Publishing. 2021;01:01.
2. Løvås K, Husebye ES. *Endokrinologi*. 2. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2017.
3. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2256-71.
4. Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(5):633-41.
5. Berg JP, Hagve T-A, Wiseth R, Maizels D. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 6. utgave. ed. Oslo: Gyldendal; 2019.
6. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Reviews*. 2002;23(1):38-89.
7. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62.
8. Bjørn Olav Åsvold BGN, Ingrid Norheim, Sara Hammerstad, Rolf Jorde, Ann-Elin Meling Stokland, Kristin Astrid Øystese, Kari Lima. *Hypotyreose: metodebok.no*; 2022 [updated 03.08.2022. Versjon 2.5:[Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=Dh36GytW>].
9. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3068-78.
10. Krysiak R, Okopien B, Herman ZS. [Subclinical thyroid disorders]. *Pol Merkuriusz Lek*. 2006;21(126):573-8.
11. Olsen JS, Carle A, Thomsen HH. [Every sixth patient in amiodarone treatment develops thyrotoxicosis or hypothyreosis]. *Ugeskr Laeger*. 2014;176(34).
12. Hehrmann R. [Coma in myxedema--a rare complication of hypothyroidism. Possible iatrogenic factors should be taken into account]. *Fortschr Med*. 1996;114(34):474-8.
13. Legemiddelhåndboka N. NLH; 2021 [updated 20.09.2021. Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T3.3.2/Hypotyreose?fbclid=IwAR2VorIMfQ-OQsUZIsHOVua_wUL3JDQcoYk1mkF_GHdp6-D0VyF6o0dSOdY].
14. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Andersen S, et al. Hypothyroid Symptoms Fail to Predict Thyroid Insufficiency in Old People: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Med*. 2016;129(10):1082-92.
15. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(5):593-602.
16. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. [Review]. 2017;1(2):55-9.
17. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(11):1327-30.
18. Gao X, Liu M, Qu A, Chen Z, Jia Y, Yang N, et al. Native Magnetic Resonance T1-Mapping Identifies Diffuse Myocardial Injury in Hypothyroidism. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151266.
19. Clausen T. Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1269-324.
20. Sagmen SB GN. Respiratory muscle strength in Hashimoto's disease. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2020;6(60):pp. 63-7.
21. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):269-81.
22. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002;12(4):287-93.
23. Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3204-11.
24. Gronich N, Deftereos SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism is a Risk Factor for New-Onset Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1657-64.
25. Zhang Y, Chang Y, Ryu S, Cho J, Lee WY, Rhee EJ, et al. Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1624-32.
26. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 2):S107-12.
27. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25.

28. Pregnancy TATAToTDD, Postpartum, Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
29. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004;351(3):241-9.
30. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
31. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1996-2003.
32. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):206.
33. Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? *Endocrine*. 2019;66(1):70-8.
34. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics*. 2007;48(5):379-84.
35. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2592-9.
36. Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Omdal LJ, Lee-Odegard S, et al. Effect of Liothyronine Treatment on Quality of Life in Female Hypothyroid Patients With Residual Symptoms on Levothyroxine Therapy: A Randomized Crossover Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:816566.
37. Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Lee-Odegard S, Eriksen EF. Thyroid Signaling Biomarkers in Female Symptomatic Hypothyroid Patients on Liothyronine versus Levothyroxine Monotherapy: A Randomized Crossover Trial. *J Thyroid Res*. 2022;2022:6423023.
38. Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Lee-Odegard S, Rangberg A, et al. Effect of Liothyronine Treatment on Dermal Temperature and Activation of Brown Adipose Tissue in Female Hypothyroid Patients: A Randomized Crossover Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:785175.
39. Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(6):918-25.
40. Freeman MK, Adunlin GA, Mercadel C, Danzi S, Klein I. Hypothyroid Symptoms in Levothyroxine-Treated Patients. *Inov Pharm*. 2019;10(3).
41. Bunevicius R, Jakuboniene N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange AJ, Jr. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine*. 2002;18(2):129-33.
42. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh MR. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Endocr Res*. 2009;34(3):80-9.
43. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(6):895-902.
44. Peters A, Ehlers M, Blank B, Exler D, Falk C, Kohlmann T, et al. Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events. *Arch Intern Med*. 2000;160(13):1993-9.
45. Jonklaas J, Burman KD. Daily Administration of Short-Acting Liothyronine Is Associated with Significant Triiodothyronine Excursions and Fails to Alter Thyroid-Responsive Parameters. *Thyroid*. 2016;26(6):770-8.
46. Jonklaas J, Burman KD, Wang H, Latham KR. Single-dose T3 administration: kinetics and effects on biochemical and physiological parameters. *Ther Drug Monit*. 2015;37(1):110-8.
47. Celi FS, Zemsikova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(5):709-15.
48. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4964-73.
49. Bunevicius R, Prange AJ. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3(2):167-74.
50. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov, II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones*. 2010;9(3):245-52.
51. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur*. 2012;1(2):55-71.

52. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e22552.
53. McAninch EA, Rajan KB, Miller CH, Bianco AC. Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy In Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;15:15.
54. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT, Alevizaki CC, Koutras DA. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(18):636-40.
55. Mentuccia D, Proietti-Pannunzi L, Tanner K, Bacci V, Pollin TI, Poehlman ET, et al. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. *Diabetes*. 2002;51(3):880-3.
56. Zhang X, Sun J, Han W, Jiang Y, Peng S, Shan Z, et al. The Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism Is Associated with Worse Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5928726.
57. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(6):750-7.
58. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(6):747-53.
59. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3194-7.
60. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1617-22.
61. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):842-8.
62. Bakker O, Hudig F, Meijssen S, Wiersinga WM. Effects of triiodothyronine and amiodarone on the promoter of the human LDL receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;249(2):517-21.
63. Ruiz-Nunez B, Tarasse R, Vogelaar EF, Janneke Dijck-Brouwer DA, Muskiet FAJ. Higher Prevalence of "Low T3 Syndrome" in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:97.
64. Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):164-74.
65. McAninch EA, Bianco AC. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. 2016;1(1):50-6.
66. DeGroot LJ. "Non-thyroidal illness syndrome" is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(12):1163-70.
67. Bianco AC, Silva JE. Nuclear 3,5,3'-triiodothyronine (T3) in brown adipose tissue: receptor occupancy and sources of T3 as determined by in vivo techniques. *Endocrinology*. 1987;120(1):55-62.
68. Waung JA, Bassett JH, Williams GR. Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(4):155-62.
69. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(1):35-63.