

Kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnosointi ja hoito: Potilaan näkökulma

Tekijät: Mel Rowe, Rudolf Hoermann, Peter Warmingham

Kirjeenvaihto: peter@warmingham.plus.com

Käännös: Marianne Kuokkanen

Tekijät ovat yhdistäneet voimansa saattaakseen yhteen potilaan ja lääkärin näkökulmat. Heidän lyhyet elämäkertansa löytyvät tämän artikkelin lopusta.

Käännös on tehty ja julkaistu tekijöiden luvalla. Alkuperäinen teksti löytyy täältä:

http://www.thyroiduk.org.uk/tuk/TUK_PDFs/diagnosis_and_treatment_of_hypothyroidism_issue_1.pdf

Tiivistelmä

Kilpirauhasen vajaatoiminta johtuu riittämättömästä määrästä kilpirauhashormoneja tai kehon riittämättömästä vasteesta kilpirauhashormoneille. Kilpirauhasen vajaatoiminta on maailman yleisin endokriinisen järjestelmän ongelma joka koskettaa satoja miljoonia ihmisiä. Sitä sairastavat kärsivät tyypillisesti energian puutteesta ja monista muista oireista, kuten heikosta kylmänsiedosta, kuivasta ihosta, lihomisesta, ummetuksesta, hidasliikkeisyydestä/hidaspuheisuudesta, alhaisesta libidosta ja kuivista, harvenevista tai karkeista hiuksista. Ellei kilpirauhasen vajaatoimintaa diagnosoida ja hoideta riittävästi, ilmaantuu vähitellen vakavampia ongelmia, kuten korkea kolesteroli, sydänongelmat, lihavuus, nivel- ja lihaskivut, vähittäinen kuulon aleneminen, hedelmällisyysongelmat, masennus, hampasongelmat, rankekanavaoireyhtymä, uniapnea ja diabetes. Ääritapauksissa hoitamattomuus voi johtaa jopa koomaan tai kuolemaan.

Koska oireet ovat epämääräisiä, ja koska potilailla on tapana väheksyä niitä, potilaat ja lääkärit sivuuttavat usein kilpirauhasen vajaatoiminnan mahdollisuuden. Silloin kun esiintyy riittävästi oireita tutkimusten aloittamiseksi, lääkärit aloittavat hoitosuosituksen mukaisesti^{1,2} määräämällä TSH-kokeen, jossa testataan sen aivolisäkehormonin (tyreotropiinin) määrää, joka stimuloi kilpirauhasta tuottamaan hormoneja. Mikäli TSH on viitealueella, päätellään yleensä, ettei vajaatoimintaa ole. Mikäli TSH on viitealueen yläpuolella ja jatkoksi määrätty vapaa kilpirauhashormoni tyrokksiini T4-V on viitealueella, päätellään myös yleensä, ettei vajaatoimintaa ole. Potilaille kerrotaan, että testitulokset ovat "normaalit" ja että heidän oireensa johtuvat jostain muusta. Vapaa T3 (T3-V), joka on huomattavasti aktiivisempi kuin T4-V, jätetään yleensä huomiotta. Kliininen arviointi on yleisesti jätetty pois, ja sen tilalle ovat tulleet TSH ja T4-V. Osoitamme myöhemmin, etteivät ne ole riittäviä. Siksi diagnosoimattomien/riittämättömästi hoidettuja vajaatoimintatapauksia on valtavan paljon ja ne ovat usein jääneet havaitsematta. Yhdysvaltain kilpirauhasliiton (ATA) arvioissa näkyy, että 20 miljoonaa amerikkalaista kärsii kilpirauhas sairauksista, ja että jopa 60 % heistä ei tiedä sairaudestaan³.

Näiden ongelmien lisäksi potilailla on ollut vaikea päästä käsiksi perustietoihin, joiden avulla he olisivat voineet ymmärtää, etteivät heidän oireensa ole normaaleja ja mitä kokeita ja tutkimuksia heille olisi pitänyt tehdä. Lääkäreille ei ole kerrottu riittävästi kliinisen arvioinnin ja biokemiallisten testien yhdistämisen tuomista hyödyistä⁴. Nämä seikat vaikuttavat myös haitallisesti potilaiden ja lääkärin väliseen kommunikointiin ja yhteistyöhön. Lopuksi, vaikka on olemassa tyhjentäviä tieteellisiä tutkimuksia kilpirauhasen vajaatoiminnan kaikista puolista, mitään tiivistä, laajaa tieteellisen näytön tukemaa tietoa parempaa diagnosointia ja hoitoa varten ei ole ollut saatavissa kummallekään ryhmälle.

Tämän kirjoituksen tarkoituksena on täyttää molempien osapuolten tarpeet ehdottamalla tehokkaampaa diagnosointia ja hoitoa varten seuraavaa:

1. Nykyinen tehoton diagnoosimenettely pitää korjata. Se perustuu TSH-määrittelyyn ja sen jälkeiseen T4-V-määrittelyyn, eikä se toimi jos halutaan diagnosoida luotettavasti suuri osa kilpirauhasen vajaatoimintapotilaista⁵⁻⁹.
2. Diagnoosiin täytyy kuulua potilaan täydellinen sairaushistoria.
3. Diagnoosiin täytyy sisältyä potilaan oireiden ja löydösten arviointi, koska nämä kuvastavat sekä kilpirauhasstatusta että potilaan huolia¹⁰.
4. Testeihin pitää sisältyä T4-V, T3-V, ilmeisesti käänteinen T3 (rT3), TSH, TPOAb, TyglAb (vain jos TPOAb on viitteissä ja TSH on korkea), kortisoli, D-vitamiini ja ferritiini. Koetulosten tulkinta käsitellään myöhemmin kohdassa Suositeltavat diagnosointi- ja hoitomenettelyt.
5. Mikäli esiintyy oireita ja löydöksiä, pitää tehdä kilpirauhasen ultraäänitutkimus riippumatta biokemiallisista poikkeavuuksista.
6. Mikäli kilpirauhasen vajaatoiminta diagnosoidaan, potilaan T4-V- ja T3-V-tasojen tulee nousta riittävästi, jotta vajaatoiminnan oireet ja löydökset häviävät, aiheuttamatta liikatoiminnan oireita ja löydöksiä¹¹. TSH:ta ei pidä käyttää lääkeannoksen määrittelyyn.

Yllä olevassa tiivistelmässä lienee tarjottu riittävän kattavasti yleistä tietoa rohkaisemaan mahdollista kilpirauhaspotilasta avaamaan keskustelu aiemmin esitetystä ehdotuksesta, ja mikäli tarvitaan lisää tietoa, antamaan lääkärilleen kopion koko dokumentista. Jatkossa käydään läpi tarkemmin ehdotuksia yhdessä niitä tukevan tieteellisen näytön kanssa. Nämä ovat vastauksia lääkärin ja lisätietoa haluavien potilaiden kysymyksiin. Teksti ei kuitenkaan sisällä lääketieteellisiä neuvoja, eikä sen tarkoitus ole tarjota spesifisiä lääketieteellisiä suosituksia.

Kilpirauhasen vajaatoiminnan laajuus ja vakavuus

Kilpirauhasen vajaatoiminta on paljon yleisempää kuin yleisesti uskotaan. NHANES III-kyselytutkimus päätteli 17 353 potilasta käsittävän tietokannan tiedoista, että 9,2 %:lla oli "kliinisesti merkittävä kilpirauhas sairaus" biokemiallisten kriteerien perusteella¹². Lukuun sisältyvät sekä vajaatoimintaiset että liikatoimintaiset potilaat. Liikatoiminnasta kärsivät potilaat päätyvät usein vajaatoimintaisiksi leikkauksen tai radiojodihoidon jälkeen. Myös laajan Colorado Thyroid Disease Study-tutkimuksen tuloksissa 9,5 % ylitti TSH:n viitteen ylärajan¹³. Biokemiallisesti vajaatoimintaisiin potilasryhmiin kuuluu myös sellaisia, jotka eivät ole kliinisesti vajaatoiminnalla. Niissäkin potilaissa, joiden TSH on viitealueella, on kliinisesti vajaatoiminnalla olevia.

Kilpirauhasvaivojen yleisyys käy ilmi ATA:n arviosta että "20 miljoonalla amerikkalaisella on jonkinlainen kilpirauhas sairaus" ja että "jopa 60 % ei sitä tiedä"³. On myös havaittu että "naisilla on 5-8 kertaa suurempi todennäköisyys kärsiä kilpirauhasvaivoista"³.

Kun näitä arvioita verrataan kahteen kyselyyn, joista toinen osoittaa, että yli 50 % ja toinen, että 75 % potilaista ei ole tyytyväisiä hoitoonsa^{14,15}, on helppo havaita että kilpirauhasen vajaatoiminta on valtava ongelma jolla on vakavia seurauksia. Satojen suurta kärsimystä aiheuttavien kilpirauhasen vajaatoiminnan oireiden lisäksi, riittämättömästi diagnosoitu/hoidettu vajaatoiminta voi johtaa vakavampiinkin ongelmiin, kuten korkeaan kolesteroliin, sydänongelmiin, masennukseen, krooniseen väsymykseen, lihavuuteen, rannekanavaoireyhtymään, nivel- ja lihaskipuihin, vähittäiseen kuulon alenemiseen, hedelmällisyysongelmiin, hammassairauksiin, diabetekseen, koomaan ja ääritapauksissa jopa kuolemaan.

Miten kilpirauhasen vajaatoiminta nykyisin diagnosoidaan?

Tärkeintä on diagnosoida potilas luotettavasti vajaatoimintaiseksi, eutyreoottiseksi tai liikatoimintaiseksi. Potilaat menevät yleensä lääkärinsä luo oireiden takia. Oireet voivat olla tarkkoja tai epämääräisiä. On kuitenkin sellaisia oireita, jotka esiintyvät paljon useammin vajaatoimintapotilailla kuin terveillä, ja ne ovat diagnoosin kannalta tärkeitä.

Valitettavasti julkaistut hoitosuositukset ohjaavat käyttämään mieluummin herkiksi luultuja laboratoriotestejä kuin oireita^{1,2}. Diagnosointi nojaa nykyisin lähes täysin TSH-kokeeseen ja sitä mahdollisesti seuraavaan T4-V-kokeeseen ja näiden viitteisiin. Hoitosuosituksissa sanotaan kuitenkin:

"Suosituksen ei ole tarkoitus korvata lääkärin harkintaa potilaiden diagnosoinnissa ja hoidossa".

Niissä sanotaan myös:

"Rohkaisemme lääketieteen ammattilaisia käyttämään näitä suosituksia yhdessä oman parhaan kliinisen harkintansa kanssa."

Nämä lauseet on unohdettu, ja tilalle on otettu lähes täydellinen nojaaminen TSH- ja

T4-V-kokeisiin. Tietokone voisi tehdä diagnosoinnin tehokkaammin, mikäli diagnosointiin ei todella tarvita laboratoriotulosten lisäksi mitään tietoja potilaista eikä hyvää ammattitaitoa. Osoitamme myöhemmin, että diagnosointiin tarvitaan muutakin kuin laboratoriotulokset.

Katsaus nykyiseen diagnosointimenettelyyn

Miljoonat kilpirauhaspotilaat ja monet kilpirauhasiantuntijat ovat havainneet nykyisen diagnosointimenettelyn riittämättömäksi. Perussyyt tähän ovat (huom.! tarkempia tietoja tätä tukevasta tieteellisestä näytöstä löytyy lähdeluettelosta):

1. Terveen kilpirauhasen tuotos riippuu olennaisesti aivolisäkkeen tuottamasta TSH-"signaalista", joka riippuu hypothalamuksen erittämästä TRH-hormonista, joka vuorostaan riippuu seerumin T4-V- ja T3-V-tasoista. Kyseessä on siis takaisinkytkentäsilmukka. Säätäsilmutta hypothalamus-aivolisäke-kilpirauhanen näyttää olevan paljon aiemmin luultua mutkikkaampi. Tämä vaikuttaa vahvasti kilpirauhasdiagnoosiin ja hoitoon⁶. Jokaiselta alueelta tuleva todellinen vaste vaihtelee laajasti yksilöstä toiseen. Jokaisella yksilöllä on oma kilpirauhasen prosessiparametriarvojen joukko, jolla hän voi hyvin.

Useat tieteelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että yksilöiden omat spesifiset kilpirauhaskokeiden viitealueet olivat noin puolet kapeampia kuin väestön viitealueet. Tämä pätee kaikkiin kilpirauhaskokeisiin¹⁷⁻²⁵. Näin ollen yritys määrittellä poikkeavuus vertaamalla yksilön TSH, T4-V tai T3-V-koetulosta paljon laajempaan väestön viitealueeseen voi tuottaa erittäin harhaanjohtavan tuloksen^{5, 26}. Nykyinen TSH:n viitealueen yläraja, joka on laskettu ryhmän tuloksista, on tarkoituksella asetettu vielä ylemmäs kuin mitä normaalijakauman perusteella voisi olettaa, jotta välttyttäisiin runsailta vääriä positiivisilta diagnooseilta. Tämä saattaa johtaa runsaasiin vääriin negatiivisiin tuloksiin^{5, 26-28}.

Olipa viitealue mikä tahansa, TSH ei kerro meille mitään tietyn henkilön kilpirauhasstatuksesta.

2. Joukkotutkimukset ovat osoittaneet että TSH, erityisesti viitealueella ollessaan, ei korreloi biologisesti aktiivisten kilpirauhashormonien T4-V ja T3-V kanssa²⁹, eikä se korreloi kudosten kilpirauhashormonivaikutusten ja niistä seuraavien oireiden kanssa. Oireet ovat potilaiden suurin huolenaihe⁴⁻⁹.
3. Kilpirauhasen vajaatoiminta johtuu vähentyneistä kehon toiminnoista, jotka vuorostaan johtuvat kudostason riittämättömästä kilpirauhashormonien aineenvaihdunnasta kaikkialla kehossa. Kuten kuvassa 1 esitetään, vajaatoiminta ei johdu ainoastaan autoimmuunitulehduksen aiheuttamasta huonosti toimivasta kilpirauhasesta (Hashimoton tyreoidiitista johtuva primääri kilpirauhasen vajaatoiminta) tai aiemmasta leikkauksesta tai radiojodihoidosta, vaan se voi johtua monesta muustakin syystä:
 - a. Virhe hypothalamus-aivolisäkejärjestelmässä, jonka vuoksi kilpirauhanen ei stimuloitu riittävästi TSH:n matalan erityksen takia (sentraalinen vajaatoiminta).
 - b. Esihormoni T4 ei muunnu tarpeeksi biologisesti aktiiviseksi T3-hormoniksi (muunto-ongelma).

- c. T4 muuntuu liiaksi epäaktiiviseksi, käänteiseksi T3-hormoniksi (rT3), joka on T3:n ”peilikuva”. ”rT3 on erinomainen markkeri matalille solujen T4- ja T3-tasolle, jotka eivät näy TSH-, T4-V- tai T3-V kokeissa”³⁰. ”On myös näyttöä siitä, että rT3 sitoutuu kalvojen reseptoreihin ja hidastaa aiheenvaihduntaa.”¹¹
- d. T3-V, biologisesti aktiivinen hormoni, jonka on osoitettu korreloivan parhaiten oireiden kanssa, vähenee iän myötä. Joskus tämä johtaa vajaatoimintaoireisiin, jotka usein ohitetaan vain ikään liittyvinä^{31, 32}.
- e. Puute tekijöissä, jotka vaikuttavat kilpirauhashormonien kuljetukseen seerumista kehon elimiin ja soluihin. Tästä johtuu, että seerumin kilpirauhashormonien määrä ei riittävästi heijasta kudosten kilpirauhashormonien määrää.³⁰
- f. Sekoittavien tekijöiden puutteet, kuva 1, jotka vaikuttavat siihen, miten saatavissa olevat kilpirauhashormonit käytetään solutasolla (kudosten kilpirauhashormonien vaikutukset).
- g. Alentunut kohde-elinten vaste tai heikentynyt herkkyys kilpirauhashormoneille, joka johtuu enimmäkseen peritystä kilpirauhashormoniresistenssistä. Siinä TSH ei laske, vaikka veressä kiertää liian paljon kilpirauhashormoneja.

Lopputulema on, että kilpirauhasen vajaatoiminnalle on suuri määrä mahdollisia syitä. Vajaatoiminta syntyy kun yksi tai useampi näistä tekijöistä johtaa liian vähäiseen kilpirauhashormonien vaikutukseen kudostasolla, ja kehon toiminnot tästä johtuen hidastuvat. Kuva 1 esittää asiaan vaikuttavat prosessimuuttajat ja sekoittavat tekijät. TSH:n ja kilpirauhashormonien kudosvaikutusten ja TSH-testin välillä ei ole korrelaatiota. Sen takia TSH on riittämätön ensisijaiseksi diagnostiseksi työkaluksi^{16, 33 - 37}.

- 4. Kun TSH on yli viitealueen, jatketaan yleensä tutkimalla T4-V. Mikäli T4-V on viitealueella (joka jostain syystä on hyväksytty ”normaaliksi”), määritellään tulos subkliiniseksi vajaatoiminnaksi eikä potilasta hoideta ennen kuin TSH ylittää 10 mmol/l. Siksi viitealueen validius on suuri huolenaihe^{26, 38}.

Valitettavasti testilaitteiden valmistajat eivät ole standardoineet T4-V:n ja T3-V:n viitealueita. Ne eivät yleensä perustu terveiden aikuisten laajoihin testeihin, jotka on koottu suuriin tietokantoihin^{39, 40, 41}. Sen sijaan viitealueet on määritelty paikallisten laboratoriodien pienten testisarjojen tietoihin, ja niistä on suljettu pois vain virheellisen TSH-viitealueen perusteella kilpirauhasairaiksi arvioitujen tiedot. Tietokannan tiedoissa voivat olla mukana kliinisesti vajaatoimintaiset potilaat, joiden TSH on viitealueella, ihmiset, joilla on piileviä sairauksia kuten diagnosoimaton sentraalinen vajaatoiminta tai autoimmuunisairaus ja kilpirauhaslääkkeitä käyttävät potilaat.

Näin ollen virheellisen TSH-konseptin käyttäminen vajaatoiminnan tunnistamiseen sotkee T4-V:n ja T3-V:n viitealueita. Lisäksi poikkeavuuden tunnistaminen vertaamalla yksilön koetuloksia ryhmän viitteisiin voi johtaa pahasti harhaan^{26 - 28}.

Yhteenvetona voidaan sanoa, että nykyinen diagnosointikäytäntö noudattaa pääosin julkaistuja hoitosuosituksia^{1,2}, jotka suosittelevat laboratorionkokeita TSH ja T4-V, joissa koetulokset verrataan väestön viitealueisiin. Vaikka tätä ei yleensä tunnusteta eikä sovelleta, hoitosuositukset sanovat myös:

"Hoitopäätösten tulee perustua lääkärin itsenäiseen arviointiin ja jokaisen potilaan yksilölliseen tilanteeseen. Suosituksen ei ole tarkoitus korvata lääkärin harkintaa potilaiden diagnosoinnissa ja hoidossa".

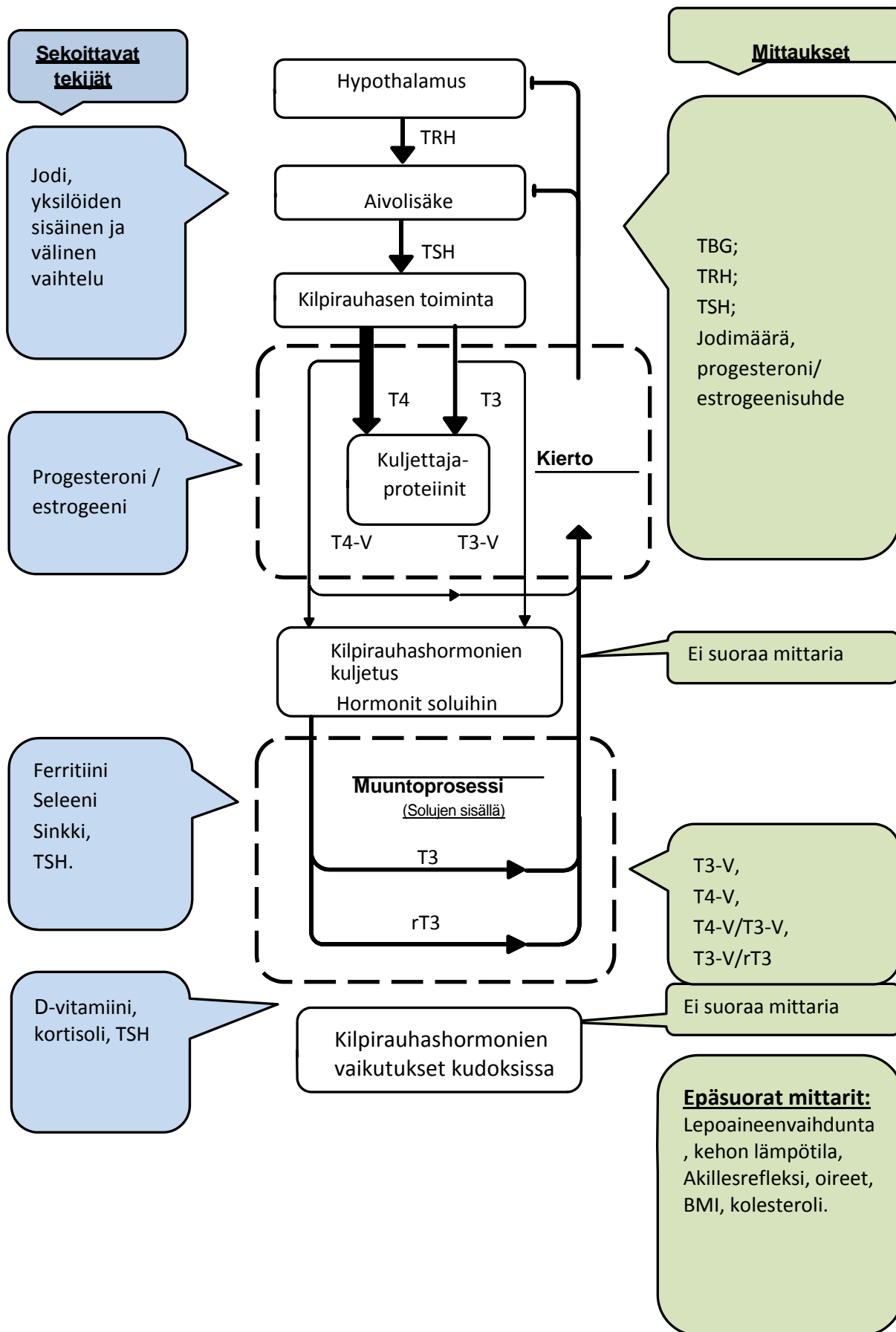
Muualla sanotaan:

"Rohkaisemme lääketieteen ammattilaisia käyttämään näitä suosituksia yhdessä oman parhaan kliinisen harkintansa kanssa."

Valitettavasti yksilön kliininen arviointi jätetään useimmiten tekemättä ja käytetään vain biokemiallista arviointia, jossa verrataan TSH- ja T4-V-kokeiden tuloksia väestön viitealueeseen (jolloin mukaan tulevat kaikki aiemmin kertomamme virheet). Tässä rikotaan sekä maalaisjärkeä että perustavanlaatuisia matemaattisia periaatteita vastaan.

Kun kilpirauhaspotilaat vielä yleensä tapaavat väheksyä oireitaan, nämä virheelliset diagnoosimenettelyt ovat johtaneet valtavaan määrään riittämättömästi hoidettuja vajaatoimintapotilaita. Hoitamaton vajaatoiminta tulee ajan mukana valitettavasti aiheuttamaan vielä lisää vakavia ongelmia, kuten aiemmin kerroimme. Potilaina meidän täytyy tunnistaa mahdolliset vajaatoiminta-oireet ja kertoa paremmin huolistamme lääkäreille. Lääkärin pitää vuorostaan ymmärtää, että nykyisellä diagnosointikäytännöllä on vakavia rajoitteita, ja että on olemassa parempi lähestymistapa, joka on lisäksi tieteellisen näytön tukema. Kuva 1 on tarkoitettu selkeästi esittämään ne tärkeimmät prosessit ja sekoittavat tekijät, jotka vaikuttavat kudosten kilpirauhashormonivaikutuksiin. Tästä prosessikuvauksesta voimme valita ja arvioida sellaiset korvikearvot, jotka yhdessä lääkärin osaamisen ja kliinisen arvioinnin kanssa tuottavat parempia ja tehokkaampia diagnooseja. Itse asiassa laboratoriotuloksia ei saa tulkita ilman potilashistorian tuntemusta ja kliinistä tutkimusta.

Kuva 1. Prosessit ja muuttujat jotka vaikuttavat kilpirauhashormonien vaikutuksiin kudoksissa



Kuvan 1 selostus

On siis olemassa säätösilmukka, joka käsittää kilpirauhasen, hypothalamuksen ja aivolisäkkeen. Normaalioloissa tämä johtaa T4:n, T3:n ja TSH:n yksilökohtaisesti riittävään erittymiseen, mutta nämä yksilökohtaiset asetusravot voivat vaihdella huomattavasti yksilöstä toiseen ^{5,16 - 26}.

Kilpirauhanen erittää mm. hormoneita T4 ja T3 verenkiertoon. Suurempi osuus eritetyistä hormoneista on T4:a. T3:a erittyy vain vähän. Kumpikin hormoni on suurimmalta osin sitoutunut kuljettajaproteiineihin (TBG, albumiini ja transtyretiini), kun ne tulevat verenkiertoon. Pientä sitoutumatonta osuutta sanotaan vapaaksi, T4-V ja T3-V. Vain vapaat hormonit ovat biologisesti aktiivisia, ja T3-V on paljon aktiivisempi kuin T4-V.

Kuvan 1 mukaan on olemassa muuntoprosessi, joka määrittää tasapainon T4-V:n, T3-V:n ja rT3:n välillä niin kudoksissa kuin seerumissa. T4-V on hallitseva solujen ulkopuolinen kilpirauhashormoni, T3 on tärkein solunsisäinen kilpirauhashormoni. Tämä tarkoittaa, että T4 muuntuu T3:ksi ja aktivoituu siis biologisesti mennessään soluihin. Muuntoprosessiin vaikuttaa joukko sekoittavia tekijöitä, esim. jodi, seleeni, ferritiini, sinkki ja jopa TSH.

On olemassa myös prosessi, joka aktiivisesti kuljettaa kilpirauhashormoneja solukalvojen läpi. Tämä ei ole diffuusion tulosta, vaan siihen vaikuttavat myös monet tekijät³³.

Lopulta myös esim. D-vitamiini, kortisoli ja TSH vaikuttavat solutason prosessiin, joka metaboloii kilpirauhashormoneja ja luo kilpirauhashormonien vaikutukset koko kehon kudoksissa ^{42 - 44}.

On siis olemassa joukko sekoittavia tekijöitä monien kilpirauhasen liittyvien yksilökohtaisten prosessien lisäksi, jotka vaikuttavat lopulliseen kilpirauhashormonien vasteeseen solutasolla.

Koska solutason vaikutuksia ei voida mitata suoraan, täytyy käyttää epäsuoria mittauksia. Kuten kuva 1 näyttää, ainoat ehdokkaat kudosten kilpirauhashormonivaikutusten epäsuoriksi mittaussuureiksi ovat TSH, T4-V, T3-V ja rT3. Koska asiaan liittyy prosesseja ja sekoittavia tekijöitä, jotka ovat TSH:n ja kudostason vaikutusten välissä, ja koska TSH on jo aiemmin hylätty tarkkana diagnostisena eutyreoosin mittaussuureena, TSH ei täytä ensisijaisen diagnostisen työkalun vaatimuksia.

Tutkijat ovat päätelleet, että "kilpirauhashormonien biologiset vaikutukset perifeerisissä kudoksissa, ei TSH-taso, heijastavat vajaatoiminnan kliinistä vakavuutta ja eutyreoosin puutetta"³⁵. He osoittivat myös samassa tutkimuksessa että

- a) TSH ja/tai T4 ovat huonoja mittareita osoittamaan kudosten kilpirauhashormonimääriä, ja siksi niitä ei voida suurella osalla potilaista käyttää määrittelemään, ovatko henkilön kudostason kilpirauhashormonitasot normaalit, ja että
- b) rT3 on kääntäen verrannollinen fyysisiin suorituskykyarvoihin, ja T3-V/rT3-suhde on käyttökelpoinen mittari kudosten kilpirauhashormonimäärien osoittamiseksi⁶.

Toinen tutkimus päätyi johtopäätökseen "rT3 on erinomainen markkeri alentuneille solutason T4- ja T3-määrille, joita ei pystytä havaitsemaan TSH:n tai seerumin T4- ja T3-tasoista." ³⁰

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin kilpirauhasen toimintakokeiden yhteyttä tyypillisiin vajaatoiminnan oireisiin, päädyttiin johtopäätökseen, että oireet korreloivat parhaiten virtsan vapaan T3:n kanssa, mutta että T3-V ei yksin riittänyt selittämään merkittävää vaihtelua³⁴.

Koska meillä on käytössä vain muutamia suoria menetelmiä kudosten kilpirauhashormonipitoisuuden ja niiden vaikutusten toteamiseksi, meidän on harkittava mitä seurausparametreja voimme käyttää. Näihin kuuluvat lepoaineenvaihdunta, BMI, ja kolesterolipitoisuudet. Kokemuksesta ja tieteellisistä tutkimuksista päätellen parhaat parametrit käytettäväksi diagnosoinnissa ovat Akilles-refleksi ja potilaan oireet. Kuten hoitosuosituksissa sanotaan, "niin aiemmat kuin viimeaikaiset tutkimukset ovat todenneet että kilpirauhasen vajaatoiminnan vakavuus korreloi Akilles-refleksin palautumisaikaan. Tätä tutkimusta käytetään nykyisin harvoin kliinisessä työssä". Siitä voi tulla jopa aiempaa käyttökelpoisempi nyt, kun on kehitetty uusia mittaamenetelmiä Akilles-refleksin tarkkaan mittaamiseen.

On myös kehitetty lista oireista ja löydöksistä, mukaan lukien Akilles-refleksin palautumisaika, joka "saattaa antaa arvokkaan arvion metabolisen kilpirauhasen vajaatoiminnan yksilöllisestä vakavuudesta". Listan avulla saatu pistemäärä korreloi yhtä hyvin tai paremmin kudoshypotyreoosia heijastavien parametrien kanssa kuin kilpirauhashormonien tai TSH:n laboratorionkokeet. Tämä tutkimus sisältää positiiviset ja negatiiviset ennustavat arvot, herkkyys- ja spesifisyysarvot jokaiselle oireelle, ja osoittaa niiden relevanssin diagnoosin suhteen¹⁰.

Suosittelvat diagnosointi- ja hoitomenettelyt

On huomattava, ettei lääkäri pysty diagnosoimaan täydellä varmuudella, vaikka hänellä olisi käytettävissä potilaan lääketieteellinen historia, löydökset ja oireet sekä laboratorionkokeiden tulokset. Jokainen diagnoosi perustuu itse asiassa todennäköisyyteen, se sisältää epävarmuustekijän. Kilpirauhasen vajaatoiminnassa paras diagnoosin pätevyyden mittari on koelääkitys. Mikäli oireet paranevat kilpirauhaslääkityksellä, joka kykenee nostamaan T4-V- ja T3-V-arvot riittävän ylös, näyttää diagnoosi oikealta.

1. Diagnoosin tulee tukeutua laajaan potilaan tutkimiseen, joka alkaa potilaan täydelliseen historiaan perehtymisellä. Historiasta saattaa löytyä suvussa esiintyvä kilpirauhasen vajaatoiminta, epätavallinen infektioherkkyys, kilpirauhasen kohdistunut trauma, paikallisen juomaveden korkea fluoripitoisuus, jodinpuute, ikään liittyvä T3-V-pitoisuus ja muita johtolankoja. Eniten tulisi kiinnittää huomiota löydöksiin ja oireisiin. Mukaan on otettu myös eräitä vahvistettuja menettelytapoja¹⁰. Myös alhaiset, viitealueidensa alapuoliskossa olevat T4-V- ja T3-V-arvot, tulee pitää mahdollisina kilpirauhasen vajaatoiminnan indikaattoreina. Viitealueet on määritetty liian laveiksi, kuten aiemmin kerrottiin. Myös rT3 oman viitealueensa yläosassa yhdessä alapuoliskossa olevan T3-V:n kanssa indikoivat kilpirauhasen vajaatoimintaa. T4-V ja T3-V tulee myös tulkita suhteessa toisiinsa^{31,38,44}. Tyypillisesti sekä T4-V:n että T3-V:n tulisi olla omien

viitealueidensa yläpuoliskossa. Mikäli T4-V on viitteen alapuoliskossa, tulee T3-V:n olla viitealueensa yläosassa, tai tarpeen mukaan, jotta kilpirauhashormonia olisi riittävästi^{31, 44}. Mikäli kortisoli on oman viitealueensa alaosassa, saattavat pienemmät määrät T4-V:tä ja T3-V:tä riittää, kuten alempana kerrotaan. Mikäli kortisoli on viitealueen yläpuolella, saatetaan tarvita T4-V:lle ja T3-V:lle korkeampia pitoisuuksia viitteidensä sisällä. TSH on käyttökelpoinen ainoastaan selkeän primäärin vajaatoiminnan tunnistamisessa (TSH \geq 10 mmol/l, T4-V alle viitealueen) ja primäärin ja sentraalisen vajaatoiminnan erottelemisessä. On tärkeä tietää, että kaikkien kilpirauhaskokeiden käyttö, erityisesti T3-V:n, saattaa johtaa harhaan, jos mukana on vakavampi toinen sairaus, kuten infektio (keuhkokuume, verenmyrkytys), trauma, pahanlaatuinen syöpä, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, krooninen munuaissairaus, maksakirroosi tai diabeettinen ketoasidoosi⁴⁵.

2. Mikäli oireet ja löydökset ovat merkittäviä, mutta laboratoriokokeiden tulokset poikkeavat vain vähän, kilpirauhasen ultraäänitutkimus saattaa paljastaa Hashimoton autoimmuunitulehduksen aiheuttamat tyypilliset vauriot tai pienentyneen/riittämättömän kilpirauhasen tilavuuden.
3. Potilaalle on aloitettava koelääkitys, kun on saatu riittävä näyttö vajaatoiminnasta. Nykyisin suositellusta lääkkeestä, levotyroksiinista (L-T4) on ollut paljon erimielisyyttä⁴⁶. Tyroksiini on varmasti helpompi annostella kuin muut kilpirauhaslääkkeet, koska sen puoliintumisaika on noin seitsemän päivää, ja sen voi ottaa vain kerran päivässä. Ihmisen kilpirauhanen tuottaa kuitenkin T4:ää ja T3:a painosuhteessa noin 13:1, ja loput kehon tarvitsemasta T3:sta on tuotettava muuntamalla T4:ää kehon eri kudoksissa. Annokset on säädettävä ensisijaisesti oireiden perusteella, ja vasta sitten T4-V:n ja T3-V:n perusteella. Potilaan lääkennoksen titraaminen vain TSH:n perusteella on täysin tehotonta. TSH:n viitealue on määritelty tietyn ryhmän näytearvoista, ei kyseisen potilaan^{36, 37, 47}. Jatkotitraukset tulee tehdä yksilökohtaisesti potilaan oireiden helpottamisen ja lääkennoksen siedon perusteella.
4. T4-monoterapia toimii monilla vajaatoimintapotilailla. On kuitenkin potilaita, jotka tarvitsevat myös T3-lääkettä voidakseen hyvin. "Vaikka aiemmat meta-analyysit eivät ole havainneet selkeää etua T4 + T3-yhdistelmäterapialla, kiinnostus siihen tulee jatkumaan, koska suurimmassa osassa aiempia tutkimuksia esiintyy menetelmäpuutteita"⁴⁸. Muut yhdistelmäterapiaa koskeneet tutkimukset ovat jakaantuneet kahteen ryhmään:
 - a. sellaisiin, jotka eivät havainneet mitattavia vaikutuksia, mutta joissa osanottajat pitivät yhdistelmäterapiaa parempana^{25, 49 - 52} ja
 - b. sellaisiin, joissa havaittiin mitattava parannus, ja joissa osanottajat pitivät yhdistelmäterapiaa parempana^{53 - 58}.

Niiden tutkimusten lisäksi, joissa tutkittiin, miten aiemman T4-annoksen osittainen korvaaminen T3:lla vaikutti, on tutkittu myös T4-V:n ja T3-V:n suhdetta ja sen vaikutusta verrokkiryhmiin pelkällä T4-lääkityksellä. Monissa tutkimuksissa päädyttiin johtopäätökseen, että suhdeluku T3-V / T4-V oli alempi tyroksiinilla hoidetuilla potilailla kuin terveillä verrokeilla, ja että T3-V oli merkittävästi alempi T4:llä hoidetuilla kuin hoitamattomilla, autoimmuunia kilpirauhastulehdusta sairastavilla, vaikka TSH oli

alempi ja T4-V oli korkeampi hoidettujen ryhmässä^{44, 59 - 62}. Myös dejodinaasien roolia on tarkasteltu, koska niitä on alettu pitää syynä kyvyttömyyteen normalisoida sekä seerumin trijodityroniini (T3) että poistamaan täysin kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet^{63, 64}.

5. Koska joillakin kilpirauhasen vajaatoimintapotilailla, joita oli hoidettu T4:lla ja joiden seerumin TSH oli normaali, oireet eivät poistuneet kokonaan, Euroopan kilpirauhasliitto (ETA) perusti toimintaryhmän tutkimaan asiaa. ETA:lla on pitkä historia tyrokseen puolestapuhujana, ja se pitää tavoitteena saattaa TSH viitealueelle. Ryhmä löysi samat ongelmat, jotka on mainittu yllä. Siksi he jatkoivat T4-monoterapian suosittelemista, mutta avasivat samalla oven yhdistelmäterapialle T4 + T3 kokeellisena hoitona tietyissä, heidän rajaamissaan olosuhteissa. Ryhmä tunnisti siis lopulta, että on olemassa olosuhteita, joissa voidaan käyttää yhdistelmähoitoa, mutta rajasi sille samalla välttämättömät tarkkaan valvotut ehdot⁶⁵.

Nyt siis ei enää olekaan kysymys siitä, onko olemassa kilpirauhasen vajaatoimintapotilaita, jotka tarvitsevat T3:a tyrokseen rinnalle, vaan paljonko heitä on, ja miten heidät parhaiten diagnosoitaisiin ja hoidettaisiin. Eräs lupaava lähestymistapa saattaa syntyä tuoreesta tutkimuksesta, joka osoitti huomattavaa vaihtelua T4-hoidon biokemiallisessa vasteessa ja osoitti vasteen suhteen muunnon tehokkuuteen⁴⁴. Tässä suhteessa suhde T3-V / T4-V saattaa tarjota yksinkertaisen ja halvan tavan arvioida muunnon tehokkuutta ja ohjata T3-lisän käyttöönoton hoitoon. Geneettisen DIO2-geenimuunnoksen testausta saatetaan myös käyttää tunnistamaan potilaita, joilla on vaihteleva kyky muuntaa T4 T3:ksi ja poikkeavat hoitotarpeet⁶⁶. Tämä korostaa yksilökohtaisten hoitotapojen tarvetta.

T4-monoterapia pysyy siis ensisijaisena hoitotapana, koska T4:llä on pitkä puoliintumisaika ja se voidaan ottaa yhtenä päivittäisenä annoksena. Yleisesti oletetaan että T4 muuntuu T3:ksi tarpeen mukaan. Tällä hetkellä kertyy kuitenkin nopeasti yhä enemmän näyttöä siitä, ettei T4-monoterapia aina varmista riittävän korkeita T3-V-pitoisuuksia, vaikka lääkeannos on titrattu saattamaan T4-V ja TSH takaisin viitteisiinsä. Eräät kilpirauhaspotilaat pitävät titraamista riittämättömänä ja raportoivat jatkuvista kilpirauhasen vajaatoiminnan oireista. Mikäli potilaita hoidetaan riittävästi yhdistelmähoidolla T4 + T3, monet tutkimukset osoittavat että suurin osa näistä potilaista pitää yhdistelmähoitoa parempana kuin T4-monoterapiaa. Monet tutkimukset ovat myös löytäneet mahdollisia syitä siihen, miksi T3 ei normalisoidu T4-monoterapialla. Erityisesti atyreootiset potilaat (ei toimivaa kilpirauhasta) saattavat kuulua tähän ryhmään.

Sen lisäksi, että on saavutettu riittävät T3-V-tasot, eräissä tutkimuksissa on havaittu, että matalat T3-V-tasot ovat riskitekijä valtimonkovettumataudille ja vakaville sydäntapahtumille (MACE)^{67, 68}.

6. Kun vajaatoimintapotilaan lääkitykseen lisätään T3, on huomattava että muuntotaulukot ovat väärässä ilmoittaessaan että 100 µg T4:ää vastaa 60 mg (1 grain) eläinperäistä tai 25 µg T3:ää. Tästä voisi päätellä että 100 µg T4:ää vastaa 25 µg T3:ää, suhteessa 4: 1. Jos asia olisi näin, yksi grain eläinperäistä vastaisi vain 75 µg T4:ää, koska se sisältää noin 39 µg T4:ää ja 9 µg T3:ää (39 + 9*4) = 75).

Tutkimukset ovat lisäksi kertoneet, että oikea suhdeluku on noin 3: 1. Siksi yksi grain eläinperäistä vastaa vain noin 66 µg T4:ää^{1, 69, 70}.

7. On huomattava, että T3-lääkitys on jaettava kahtia otettavaksi aamulla ja aikaisin iltapäivällä⁷¹. Koska T3 saavuttaa korkeimman vaikutustasonsa 3 - 4 tunnissa, jaettu annos tuottaa tasaisemman vaikutuksen päivän aikana. Lisäksi hoitosuositukset^{1, 2} suosittelevat, että "verikoe seerumin vapaan T4:n määrittelemiseksi on otettava ennen lääkkeen ottoa, koska taso nousee ohimenevästi jopa 20 % levotyroksiinin otosta". Samasta syystä myös T3-lääkkeiden ottoa on lykättävä T3-V-verikokeen oton jälkeiseen aikaan, jotta välttyttäisiin vääriä korkeilta tuloksilta⁷².
8. Koska jokaisella henkilöllä on omat, parhaiten toimivat kilpirauhasarvonsa, jotka tuottavat tarvittavat kilpirauhashormonien kudosvaikutukset, kuten aiemmin kerrottiin, tietyt kilpirauhasen toimintakokeiden tavoitearvot eivät sovellu yksittäisille potilaille. Kilpirauhashormoneja tulee määrätä tarpeen mukaan poistamaan vajaatoiminnan oireet ja löydökset, tuottamatta mitään liika-annostelun oireita tai löydöksiä. Koska potilaiden annosvaste vaihtelee, eivätkä T3-V ja TSH korreloi T4-hoidolla, T4-V ja T3-V ovat tärkeimmät kokeet seurattaessa potilaan voinnin kehitystä kilpirauhashormonien annoksia lisättäessä^{58 - 60}.
Potilaat haluavat vain tuntea itsensä terveiksi. Liika-annostelulla saadaan aikaan epätoivottuja vaikutuksia, kuten sydämentykytyksiä, ärtyneisyyttä, hikoilua, unettomuutta ja käsien vapinaa. Näistä päästään eroon vähentämällä lääkitystä. Alihoitamisesta on usein pahemmat seuraukset kuin lyhytaikaisesta liikalääkityksestä, joka on nopeasti havaittavissa ja korjattavissa.
9. Käänteinen T3 (rT3) on normaali muuntotuote. Eräissä tilanteissa, mukaan lukien joillakin potilailla T4-hoito, syntyy liikaa rT3:a ja liian vähän T3:a. rT3:a ja muita epäklassisia kilpirauhashormoneja on pitkään pidetty epäaktiivisina pilkkoutumis-tuotteina, ja vasta äskettäin niiden tärkeä fysiologinen rooli on tullut esille^{16, 73, 74}.

Liiallinen määrä rT3:ä indikoi muunto-ongelmaa, ei suoranaista vajausta. Se voi olla osa korostunutta ja pitkittyntä stressivastetta, joka näkyy kohonneena kortisolipitoisuutena, joka vuorostaan estää DIO1-dejodinaasientsyymiä muuntamasta T4:ää T3:ksi^{75, 76}. Muunnosta tulee tehotonta, kun taas rT3:a kertyy⁷⁷. Jälkimmäistä voidaan pitää "ongelmajätteenä". Se säilyy vielä stressivasteen normalisoiduttua, koska rT3 / T3-suhteen epätasapaino voi itsessään jatkaa 1-tyyppin dejodinaasientsyymien toiminnan estämistä.

rT3-hormonin koholla olo näyttää olevan ohimenevää useimmilla terveillä ihmisillä. On kuitenkin raportoitu, että potilaat ovat kärsineet erilaisista vajaatoimintaoireista ja pitkittyneestä rT3-arvon koholla olost⁷⁸. Nämä potilaat saattavat hyötyä hoidosta, vaikka monet asiantuntijat eivät hyväksy rT3-dominanssiteoriaa ja kieltäytyvät hoitamasta tätä tilaa.

Muita ajateltuja rT3-dominanssin syitä on runsaasti, kuten: leptiiniresistenssi, inflammaatio (NF kappa-B), laihdutus, ravinnepuutteet kuten raudan, seleenin, sinkin, kromin, B6-vitamiinin ja B12-vitamiinin, D-vitamiinin ja jodin puute, matala testosteronitaso, matala kasvuhormonitaso, 1-tyyppin diabetes, kipu, stressi, ympäristön

myrkyt, vapaat happiradikaalit, verenvuotoshokki, maksan sairaudet, munuaissairaudet, vakava tai systeeminen sairaus, vakava loukkaantuminen, leikkaus ja altistus raskasmetalleille⁷⁸.

Onnistunut hoito vaatii yleensä, että ensin korjataan kaikki tunnistetut syyt ja sitten vähennetään oireiden perusteella liika T4 ja lisätään asteittain T3:a, kunnes rT3 lähestyy viitealueensa keskiosaa ja T3-V oman viitealueensa yläosaa⁷⁸.

10. On huomattava, että kun kilpirauhaslääkitys on riittävällä tasolla, TSH on T4-monoterapialla hoidetulla potilaalla usein painunut viitealueen alle⁷⁹⁻⁸¹. Alas painuneesta TSH:sta huolimatta potilas on liikatoiminnalla vain silloin, kun hänellä on liikatoiminnan oireita johtuen liian korkeista T4-V- ja T3-V-arvoista. Seerumin kilpirauhashormonipitoisuudet ovat lisäksi kehon itse tuottamien ja kilpirauhaslääkkeiden sisältämien hormonien summa. Kun lääkitystä lisätään, vähenee sekä TSH:n että kehon tuottamien hormonien määrä. Siksi tasapainotilan seerumin kilpirauhashormonien pitoisuudet eivät kasva pienillä kilpirauhaslääkityksen aloitusannoksilla. Vain silloin kun TSH ei enää piiskaa luonnollista kilpirauhastuotantoa, tai on painunut alas, kilpirauhashormonien tasot kuvastavat kilpirauhaslääkityksen annosnostoja³⁷.

Huoli osteoporoosiriskistä on aiheeton tilanteessa, jossa TSH painuu alle viitteen ilman että kilpirauhashormonien tasot samalla nousevat yli viitteiden⁸²⁻⁸⁶. Kilpirauhashormonit eivät aiheuta luukatoa, ne vain vaikuttavat aineenvaihduntaan, ja sitä kautta luunmuodostuksen tai luukadon nopeuteen. Luun katoaminen tai muodostuminen on yhteydessä sukuhormonien, DHEA:n (Kts. sanasto), D-vitamiinin ja kasvuhormonien yhteisvaikutukseen. Ratkaisu on korjata muut puutteet, ei niinkään ylläpitää vajaita kilpirauhashormonitasoja⁸⁷. Esimerkiksi vaikutuksia luihin on havaittu enimmäkseen vaihdevuodet ohittaneissa naisissa, joilla vaikutus perustuu estrogeenien määrän pienenemiseen.

On myös mainittava, että TSH:lla on suora positiivinen vaikutus luun hajoamista vastaan, joka on riippumaton kilpirauhashormonien vaikutuksesta, ja lisää näin keskinäisten vaikutusten monitahoisuutta^{88,89}.

11. Annoksen määrittelyn tarkoituksena tulisi olla potilaan saaminen vaaditulle tai optimaaliselle annokselle mahdollisimman pian. Annos ja ajoitus saattavat vaihdella yksilökohtaisesti. Muuten terveellä potilaalla alkuannos voi olla korkeampi, kun taas sydänongelmista kärsinyt potilas saattaa tarvita hitaamman annosnoston tai tarkasti titratun T4-annoksen ja tarkan kliinisen seurannan.

Tärkeitä tekijöitä leikatuilla potilailla ovat jäljellä oleva kilpirauhanen tai leikkauksen jälkeisen kilpirauhasosan koko sekä potilaan BMI. Leikatut potilaat tarvitsevat suuremman hormoniannoksen. On esitetty eräitä sääntökokonaisuuksia, jotka voivat toimia alussa karkeina arvioina ennustettaessa lopullista annosta. Näitä voidaan käyttää ongelmattomissa tilanteissa⁹⁰⁻⁹². Annoksen riittävyttä tulee sen jälkeen arvioida ja säätää tarpeen mukaan, tärkeimpänä ohjenuorana oireiden helpottaminen. Vaikka vakavien ja merkittävien oireiden väheneminen ja vapaiden kilpirauhashormonitasojen nousu saattavat näkyä nopeastikin, noin kuukauden sisällä, lopullisen oireettomuuden saavuttaminen saattaa kestää useita kuukausia, koska keho tarvitsee aikaa toipuakseen. TSH tarvitsee 6-8 viikkoa hoidon aloittamisesta tai T4-

annoksen muutoksesta perifeeristen hormonien tasapainon saavuttamiseen. Välimittausten tuloksilla on vain vähän arvoa.

Vastoin yleistä käytäntöä, TSH:n ei tule olla käytössä tärkeimpänä tekijänä hoidon menestyksellisyttä tai annoksen riittävyttä arvioitaessa. Terveestä väestöstä saatu TSH-viite ei vastaa T4:llä hoidetun joukon tasapainotilaa, eikä sitä voi soveltaa hoidettuihin potilaisiin. Tämä ilmiö on ollut lääkärien tiedossa pitkään, ja se on hiljattain dokumentoitu laajoissa kliinisissä tutkimuksissa ^{47, 58, 93}.

12. Kilpirauhasen vajaatoimintapotilailla on usein liian matalat D-vitamiini- ja ferritiinitasot, kuten aiemmin kerrottiin^{94, 95}. Koska uupumus on yksi kilpirauhasen vajaatoiminnan tärkeimmistä oireista, B12-vitamiini tulisi myös testata, ja kaikki kolme em. arvoa tulisi saattaa optimitasolle. Suosituksia on annettu vaihtelevasti D-vitamiinin S-D-25 tavoitetasolle, sen tulisi Vitamin D Councilin mielestä olla 125 nmol/l ⁹⁶, ferritiinin tulisi olla yli 100 µg/l⁹⁷ ja B12-vitamiinin tulisi olla mieluiten yli 677,5 pmol/l⁹⁸. (Huom.! Arvot voivat vaihdella riippuen kunnosta, sukupuolesta, iästä ja käytetystä tutkimusmenetelmästä).
13. On huomioitava, että tietyt sairaustilat, kuten autoimmuunityroidiitin lisäsairaudet (keliakia) tai itse kilpirauhasen vajaatoiminta, lääkkeet ja ruoka-aineet voivat vaikuttaa kilpirauhaslääkkeiden imeytymiseen⁹⁹.
14. Tietyn hormonitason vaste, määriteltynä veren hormonipitoisuuden mittauksella, saattaa vaihdella ja muuttua eri olosuhteiden mukaan, jotka määrittävät kilpirauhashormonien vaikutukset kudoksissa. Nämä olosuhteet saattavat olla perinnöllisiä, mutta niihin sisältyvät mm. ikä, kehon paino, ympäristön lämpötila ja myrkylliset kemikaalit.
15. 1-tyyppin diabetes on yleinen toisena autoimmuunisairautena kilpirauhasen autoimmuunisairautta sairastavilla¹⁰⁰. Sama koskee Addisonin tautia. Sen takia täytyy mitata aamukortisoli ja paastoverensokeri. Jopa subkliininen kilpirauhasen vajaatoiminta on liitetty lisääntyneeseen 2-tyyppin diabetesriskiin¹⁰¹. Myös 2-tyyppin diabeetikoilla insuliiniherkkyys voi vaihdella kilpirauhasen toiminnan mukana, ja sen vuoksi hoidon säätäminen voi olla tarpeen kilpirauhasen toiminnan muuttuessa.
16. Sentraalinen eli sekundäärinen vajaatoiminta kuuluu usein mutkikkaampaan hypothalamuksen tai aivolisäkkeen toimintahäiriöön. Tämä vaatii täydellisen arvioinnin ja kaikkien aivolisäkehormonien ja niistä riippuvien elimien biokemiallisen tutkimisen. Mikäli epäillään tai on todettu kortisolivaje, joka on peräisin joko aivoista tai lisämunuaisista, on tärkeää lykätä kilpirauhashormonien korvaushoitoa, kunnes hypokortisolismi on ensin saatu riittävästi korjatuksi.

Sanasto

ATA	American Thyroid Association, Yhdysvaltain kilpirauhaslääkäreiden liitto
Atyreoottinen	kilpirauhanen puuttuu tai ei toimi

BMI	Body Mass Index, painoindeksi
kofaktori	entsyymien toiminnalle välttämätön orgaaninen tai epäorgaaninen aine.
Sekoittava tekijä	Sekoittava tekijä on tekijä, joka ei ole se riippumaton tekijä, josta olet kiinnostunut, ja joka voi vaikuttaa riippuvaan tekijään. Tämä voi johtaa vääriin johtopäätöksiin riippumattoman ja riippuvan tekijän välisestä suhteesta.
DHEA	Dehydroepiandrosteroni, toinen lisämunuaisten kuoriosan sisäkerroksen tuottamista anabolisista steroideista. Se on runsaimmin esiintyvä ihmisen steroidihormoni verenkierrossa. Toinen lisämunuaisten tuottama anabolinen steroidi on androstendioni.
Eutyreoottinen	Tila, jossa kudosten kilpirauhashormonien pitoisuus ja vaikutus ovat normaalit, ja jossa ei esiinny vajaa- tai liikatoiminnan oireita.
Homeostaasi	Järjestelmän ominaisuus, jossa tekijöitä säädetään niin, että sisäiset olosuhteet pysyvät stabiileina ja suhteellisen vakaina
L-T3	Liotyroniini, trijodityroniini (synteettinen T3)
L-T4	Levotyroksiini (synteettinen T4)
MACE	Suuri haitallinen sydäntapahtuma
NDT	Eläinperäinen kilpirauhasuute
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey-tutkimus
RMR	Lepoaineenvaihdunta
rT3	Käänteinen T3
Keliakia	Krooninen ravinteiden imeytymättömyys
TBG	Tyroksiinia sitova globuliini
TyglAb	Tyreoglobuliinin vasta-aineet
TPOAb	Tyreoidiaperoksidaasin vasta-aineet
TRH	Tyreotropiinia vapauttava hormoni, hypothalamushormoni
TSH	Tyreotropiini, aivolisäkehormoni

Lähteet

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028
2. 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;24:1670–1751
3. American Thyroid Association Press Release in Advance of 85th Annual Meeting 10/18/15
4. Meier C, Trittibach P, Guglielmetti M, Staub JJ, Müller B. Serum Thyroid Stimulating Hormone in Assessment of Severity of Tissue Hypothyroidism in Patients with Overt Primary Thyroid Failure: Cross Sectional Survey. *BMJ* 2003;326:311–312

"Emme löytäneet mitään yhteyttä seerumin TSH:n ja kohdekudosten eri parametrien välillä. ...Sen vuoksi kilpirauhashormonien biologiset vaikutukset perifeerisissä kudoksissa, ei TSH-taso, heijastavat vajaatoiminnan kliinistä vakavuutta".

5. Hoermann R, Midgley JEM. TSH Measurement and its Implications for Personalised Clinical Decision-Making. *J Thyroid R*, 2012; Article 1D 438037

"Päättelemme, että laboratoriotekniikan edistysaskeleet ovat väärin perustein johtaneet siihen, että TSH-mittausta on itsessään alettu pitää ainoana tilastollisena arviointitapana ja tärkeimpänä yksittäisenä mittauserä parametrina kilpirauhasen toiminnalle, ja siten on optimoitu niin helppous kuin kustannukset. TSH:n käyttö yleisimpänä tilastollisena parametrina sisältää kuitenkin eräitä vakavia puutteita, jotka rajoittavat sen kliinistä käyttökelpoisuutta yksittäisille potilaille. Tarvitaan mahdollisesti korjaus, jolla sovitellaan TSH:n käyttökelpoisuus, ei vain näyttöön perustuvaan lääketieteeseen, vaan myös potilaskohtaiseen lääketieteeseen."

6. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SW. Thyroid Hormone Concentrations, Disease, Physical Function and Mortality in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6403-9

"Tämä tutkimus osoittaa, että TSH ja/tai T4 ovat huonoja mittareita kudosten kilpirauhashormonipitoisuuksille, ja siten niitä ei voida käyttää suurelle osalle kilpirauhaspotilaita määrittämään, ovatko henkilön kudosten kilpirauhashormonipitoisuudet normaaleja. Tämä tutkimus osoittaa että rT3 on käänteisesti verrannollinen fyysiseen suorituskykyyn, ja että suhde T3/rT3 on tällä hetkellä paras mittari kudosten kilpirauhashormonien pitoisuuksille".

7. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. 201525(8):954–61

"TSH vaihtelee vuorokauden aikana jopa 50 % keskiarvosta. Viime aikoina on raportoitu jopa 40 % vaihtelusta näytteissä, jotka on otettu sarjana samaan kellonaikaan."

8. Gerber M. Epidemic Hypothyroidism Part 1 of 2 for doctors, <http://informedchoicesinhealth.org/epidemic-hypothyroidism-1>

"Koska TSH ja kudosten kilpirauhashormonipitoisuudet eivät korreloi keskenään kuten aiemmin kerrottiin, normaalia TSH:ta ei tule käyttää ainoana syynä jättää hoitamatta oireista potilasta.".....Siksi seerumin T4-tasot eivät usein korreloi kudosten T3-tasojen kanssa, ja kuten TSH, seerumin T4-pitoisuus on usein harhaanjohtava ja epäluotettava kehon koko kilpirauhashormonitason markkerina."

9. Skinner GRB, Holmes D, Ahmad A, Davies JA, Benitez J, Clinical Response to Thyroxine Sodium in Clinically Hypothyroid but Biochemically Euthyroid Patients J Nutr Environ Med 2000;10 (2):115–124

Tarkoitus: Tutkia kilpirauhashormonikorvaushoidon kliinistä vastetta sellaisilla potilailla, joiden biokemialliset tulokset osoittavat eutyreoosia, mutta joilla on todettu kliininen kilpirauhasen vajaatoiminta.

Koejärjestely: Vastaanotolla tehty avoin interventiotutkimus. Verrokkiryhmää on käytetty vain alkutilanteen laboratorioarvoja varten.

Materiaalit ja menetelmät: Kliininen vaste tyroksiinille (vain T4) tutkittiin 139 potilaalla, joita pidettiin hypotyreoottisina 16 tunnistetun kriteerin mukaan, mutta joiden vapaa tyroksiini (T4-V) ja TSH olivat 95 % viitteissä (133 potilasta) tai joiden T4-V ja TSH olivat näiden rajojen sisällä (6 potilasta). Potilaille annettiin 25 µg T4 päivässä viikon ajan, jonka jälkeen 50 µg päivässä 6 viikon ajan, ja annosta nostettiin tämän jälkeen 25 µg 6 viikon välein, kunnes potilaat olivat kliinisesti eutyreoottisia (oireettomia). Kliininen vaste määriteltiin kilpirauhasen vajaatoiminnan kliinisten oireiden ja löydösten parantumisena tai häviämisenä. Laboratoriokokeet otettiin 41 potilaalta 6-12 kuukauden kuluttua lääkehoidon aloittamisesta.

Tulokset: Kaikki 16 kliinistä ominaisuutta (oiretta/löydöstä) parani tai hävisi 30 potilaalla (22 %) ja vähintään 12 ominaisuutta 106 potilaalla (76 %), ja kliiniset ominaisuudet vähenivät keskiarvosta 13,3 - 0,18 ennen hoitoa arvoon 3,0 -0,23 hoidon jälkeen seuranta-ajan ollessa vähintään 6 kuukautta. Energianpuute ja heikko muisti ja keskittymiskyky vastasivat parhaiten hoitoon, kun taas kieli pieneni 57 %:lla ja paino laski 24 % potilaista. Kliininen vaste oli verrannollinen annetun kilpirauhashormonin määrään, mutta se ei korreloinut

merkitsevästi T4-V- eikä TSH-tasoihin ennen hoitoa eikä sen jälkeen, eikä sairauden tai hoidon keston.

10. Zulewski H, Muller B, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of Tissue Hypothyroidism by a New Clinical Score: Evaluation of Patients with Various Grades of Hypothyroidism and Controls. J Clin Endocrine Metab. 1997; 82(3):771-6

"Tutkimuksessa havaittiin, että kliininen tulos ja nilkan Akilles-refleksin aika korreloivat hyvin kudosten kilpirauhasvaikutukseen, mutta ettei TSH:lla ole yhteyttä kilpirauhashormonien kudosvaikutuksiin. Nilkkarefleksillä on 93 % spesifisyys ja 77 % herkkyys, jolloin sekä refleksin nopeuden mittaaminen että kliininen arviointi ovat tarkempia mittareita kudosten kilpirauhashormonistatukselle kuin TSH."

Oireet ja löydökset*	Herkkyys (%)	Spesifisyys (%)	Positiivinen ennustava arvo (%)	Negatiivinen ennustava arvo (%)
Nilkkarefleksi	77	93.5	92.2	80.3
Kuiva iho	76	63.8	67.7	72.7
Kylmänsieto	64	65.0	64.6	64.4
Karhea iho	60	81.2	76.1	67.0
Turpeus	60	96.3	94.2	70.7
Hidas pulssi	58	42.5	50.2	50.3
Hikoilu	54	86.2	79.6	65.2
Painonnousu	54	77.5	70.6	62.8
Parestesia	52	82.5	74.8	63.2
Kylmä iho	50	80.0	71.4	61.5
Ummetus	48	85.0	76.2	62.0
Hidas-liikkeisyys	36	98.7	96.5	60.7
Käheys	34	87.5	73.1	57.0
Kuulo	22	97.5	89.8	52.6

* Kaksi löydöstä (huono kylmyyden sieto ja hidas pulssi) osoittivat alle 70 % positiivisia ja negatiivisia ennustearvoja, minkä takia ne poistettiin uudesta arvioinnista.

Kliinistä arviointia varten tulee lisätä 1 piste alle 55-vuotiaiden naisten löydösten ja oireiden summaan. Vajaatoiminta yli 5 pistettä, eutyreoottinen alle 3 pistettä, välitila 3-5 pistettä.

11. Najarian T, Rowsemitt CN. Hypothyroidism, Particularly Associated with Weight Loss: Evaluation and Treatment based on Symptoms and Thyroid Hormone Levels. Thyroid science 2011;6(6) CR1-7

"mutta emme koskaan tule puoltamaan laboratoriotestin paremmuutta verrattuna löydöksiin ja oireisiin. Laboratorioarvoja tarkasteltaessa tulee olla tietoinen tunnetuista biokemiallisista muuttujista, kuten reseptorien ja kuljetusproteiinien

epänormaaliuksista, jotka saattavat saada laboratoriokokeen tulokset näyttämään ristiriitaisilta oireiden ja löydösten rinnalla."

12. Hollowell JG, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination survey (NANES III) J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):489–99
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836274>

13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G., Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence study. Arch Intern Med 2000;160(4):526–34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10695693>

"Kohonneiden TSH-tasojen osuus (viitealue 0,3 - 5,1 mmol/l) tässä populaatiossa oli 9,5 %, ja matalien 2,2 %. Oireita raportoitiin useammin vajaatoimintaisilla kuin eutyreoottisilla yksilöillä, mutta yksilöiden oireherkkyys oli matala."

14. Shomon M. When Endocrinologists Briefly Narrowed the TSH Reference Range.
<http://thyroid.about.com/cs/testsforthyroid/a/newrange.htm>

Yli 1000 kilpirauhaspotilaalle osoitettu kysely osoitti, että yli puolet potilaista oli tyytymättömiä hoitoonsa.

15. Milner M, ND. International Journal of Pharmaceutical Compounding 2005;9(July/August)

Aloin vuonna 1996 seurata niitä potilaita, jotka käyttivät tyroksiinia korvaushoitona, ja tutkin tarkkaan heidän oireitaan. Vaikka heidän annoksensa vaikuttivat laboratoriokokeiden perusteella riittävältä, kävi ilmi, että yli 75 %:lla esiintyi edelleen yleisiä vajaatoiminnan oireita."

16. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Homeostatic control of the thyroid–pituitary axis: perspectives for diagnosis and treatment. Front Endocrinol. 2015 18(6):1-17
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2015.00177/abstract>

"Homeostaattiset periaatteet liittävät kaikki kilpirauhasparametrit yhteen mukautuvaan kokonaisuuteen, joka vaatii joustavampaa tulkintaa kilpirauhasen toimimattomuuden täsmälliseksi diagnosoimiseksi ja hoitamiseksi."

17. Andersen s, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow Individual Variations in Serum T4 and T3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(3):1068-72

"Suuri yksilöllinen vaihtelu saa aikaan sen, etteivät viitealueet ole herkkiä yksilön koetulosten tärkeille muutoksille. Yksilöiden 95 % luottamusvälien leveys oli noin puolet ryhmän kaikkien luottamusvälien leveydestä... Tilaa, jossa seerumin TSH on epänormaali ja seerumin T4 ja T3 ovat viitteissä, sanotaan subkliiniseksi kilpirauhasairaudeksi. Keräämämme tiedot indikoivat, että subkliinisen ja selvän

kilpirauhassairauden erottaminen on hieman satunnaista. Samantasoiselle kilpirauhastoiminnan epänormaaliudelle saatava diagnoosi riippuu huomattavassa määrin potilaan normaalitilan asetusravosta eli T4:n ja T3:n paikasta laboratorion viitealueisiin nähden."

18. Nagayama I, Yamamoto K, Saito K, Kuzuya T, Saito T. Subject-based Reference Values in Thyroid Function Tests. *Endocr J* 1993;40:557-62

"Tiedot indikoivat että perinteiset viitearvot ovat epäherkkiä, kun verrataan yksilön omia kilpirauhastoiminnan viitealueita tietyllä potilaalla."

19. Andersen S, Brun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic Variation is Important for Interpretation of Thyroid Function Tests. *Thyroid* 2003;13(11):1069-78

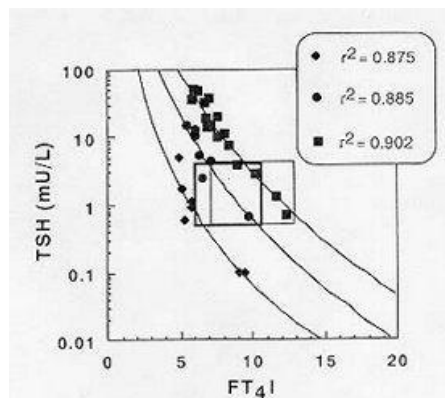
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14651790>

"Seerumin TSH- ja kilpirauhashormoniarvoissa esiintyy suurta vaihtelua. Vaihtelun komponentteihin sisältyy vaihtelu ennen koetta, kokeessa ja biologiassa. Vaihtelu jakaantuu yksilöiden väliseen ja yksilön sisäiseen vaihteluun. Viimeksi mainittu koostuu vuorokausi- ja vuodenaikaeroista, vaikka näyttää siltä, että on olemassa geneettisesti määräytynyt alkuarvo. Yksilöiden välisen ja yksilön sisäisen vaihtelun suhdeluku kuvastaa väestötason viitealueen luotettavuutta. Suhdeluku on alhainen seerumin TSH:lle, tyrokseenille (T4) ja trijodityroniinille (T3), mikä merkitsee sitä, että laboratorioden viitealueet ovat suhteellisen epäherkkiä poikkeamille yksilön normaaliarvoista."

20. Franklyn J, Shephard M. Evaluation of Thyroid Function in Health and Disease. Julkaisussa: *Thyroid Disease Manager*

<http://www.thyroidmanager.org/chapter/evaluation-of-thyroid-function-in-health-and-disease/>

Kuvat 6-7. "Seerumin TSH-pitoisuuden ja vapaan tyrokseenin indeksin (T4-VI) välinen korrelaatio kolmella yksilöllä, joille annettiin suurenevia tyrokseeniannoksia." Vaikka yksilöiden tulosten välillä on erinomainen korrelaatio, kaavio osoittaa selvästi yksilöiden välisen TSH- ja T4-VI-tuloksen merkittävän eroavuuden vain kolmen potilaan kesken.



Yksilöiden välinen vaihtelu kumoaa kaikki yritykset erottaa mikä on normaalia verrattaessa yksilöllisiä koetuloksia viitealueeseen, joka on saatu suuren potilasjoukon arvojen perusteella.

21. Erden G, Barazi AO, Tezcan G, Yildirimkaya M. Biological Variation and Reference Change Values of TSH, Free T3, and Free T4 Levels in Serum of Healthy Turkish Individuals. Turk J Med Sci 2008;38(2):153-58

"TSH, T3-V ja T4-V osoittivat merkittävää yksilöiden välistä biologista vaihtelua. Väestön arvoihin perustuvien viitealueiden käyttö TSH:lle olisi rajallisesti käyttökelpoinen".

22. Browning MC, Ford RP, Callaghan SJ, Fraser CG. Intra- and Inter Individual Biological Variation of Five Analyses Used in Assessing Thyroid Function: Implications for Necessary Standards of Performance and the Interpretation of Results. Clin Chem 1986;32(6):962-6

"Yksilöiden väliset ja sisäiset biologisen vaihtelun komponentit on määritetty kokonaistyroksiinille (T4), vapaalle tyroksiinille (T4-V), kokonaistrijodityroniinille (T3), vapaalle trijodityroniinille (T3-V) ja tyreotropiinille (TSH).....Kaikille hormoneille osoitettu korostunut yksilöllinen vaihtelu osoittaa, että mikäli väestöön perustuvia viitealueita käytetään kriittömästi, suuria muutoksia hormonipitoisuuksissa ei ehkä tunnisteta oikein joillakin potilailla, koska havaitut arvot ovat edelleen viitealueella".

23. Nishi I, Ichihara K, Takeoff K, Miyai K, Amino N. Intra-Individual and Seasonal Variations of Thyroid Function Tests in Healthy Subjects. Risho Byori 1996; 44(2):159-62

"Jokaisen yksilön T4-V- ja T3-V-arvon vaihtelu oli vähäistä ja käsitti noin kolmanneksen normaaleista viitealueista."

24. Biersack HJ, Hartmann F, Radel R, Reinhardt M. Long Term Changes in Serum T4, T3 and TSH In Benign Thyroid Disease: Proof of a Narrow Individual Variation. Nuklermedizin. 2004;43(5):158-60

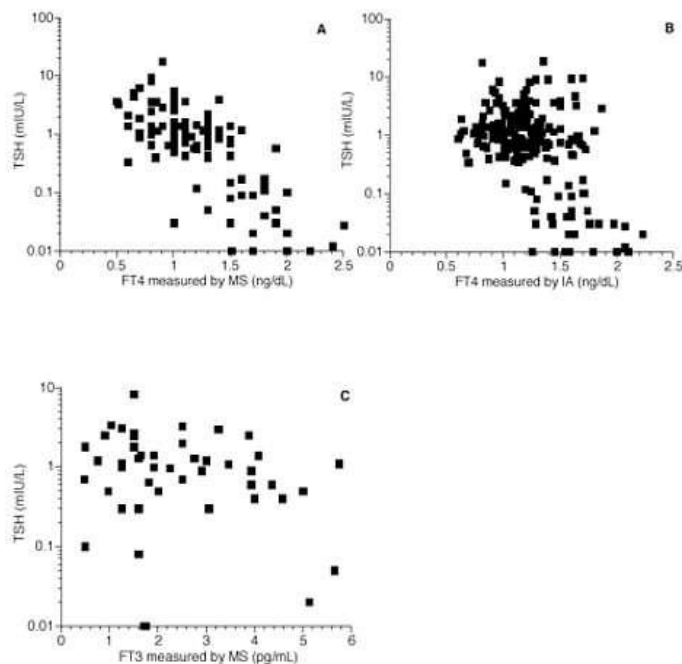
"Kilpirauhasen poikkeavan toiminnan diagnosointi perustuu yleensä veren kilpirauhashormoni- ja TSH-pitoisuuden mittaamiseen. Suositellut viitealueet seerumin T4-, T3- ja TSH-pitoisuuksille ovat melko laajat johtuen terveiden ihmisten suurista eroista kilpirauhasarvoissa. On osoitettu, että yksilöiden sisäinen vaihtelu on pieni verrattuna yksilöiden väliseen vaihteluun."

25. Harrop JS, Ashwell K, Hopton MR. Circannual and Within-individual Variation of Thyroid Function Tests in Normal Subjects. Ann Clin Biochem. 1985(4):371-5

"Tulokset osoittivat, että kilpirauhashormonien pitoisuudet yksilön sisällä pysyvät kapealla alueella. ...Tämä suuri yksilöllisyys merkitsee sitä, että

kilpirauhaskokeiden tulosten tiukka vertaaminen väestöstä saatuihin "normaaleihin viitteisiin" saattaa johtaa mahdollisesti harhaanjohtavaan lopputulokseen."

26. Larisch R, Giacobino A, Eckl WA, Wahl HG, Midgley JEM, Hoermann R. Reference Range for Thyrotropin. Post hoc Assessment. Nuklearmedizin 2015;54:112-17
27. Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and thyrotropic agonists: key actors in thyroid homeostasis. J Thyroid Res 2012;2012:1–29
28. Laurberg P, Andersen S, Carlé A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB: The TSH Upper Reference Limit: Where are we at? Nat Rev Endocrinol 2011;7:232- 39
29. Jonklaas J, Kahric-Janicic N, Soldin OP, Soldin SJ. Correlations of Free Thyroid Hormones Measured by Tandem Mass Spectrometry and Immunoassay with Thyroid-Stimulating Hormone across Four Patient Populations. Clinical Chemistry 2009;55:1380-1388 (Figure reproduced with permission from the American Association for Clinical Chemistry). Correlations of Free Thyroid Hormones Measured by Tandem Mass Spectrometry and Immunoassay with Thyroid-Stimulating Hormone across 4 Patient Populations



30. Holtorf KT. National Academy of Hypothyroidism, Thyroid Hormone Transport <https://www.nahypothyroidism.org/thyroid-hormone-transport/#reverseT3>

"Sitä korkeaa rT3-arvo osoittaa, että joko rT3:n pääsy soluihin on estynyt, ja/tai muunto T4:stä rT3:ksi on lisääntynyt. Nämä esiintyvät aina yhdessä monessa fysiologisessa tilassa, ja molemmat aiheuttavat alhaisempia solunsisäisiä T4- ja T3-pitoisuuksia ja solujen kilpirauhashormonien puutetta (kudoshypotyreoosia). Näin

ollen rT3 on erinomainen markkeri alhaisille solujen T4- ja T3-pitoisuuksille, joita TSH-, T4-V- tai T3-V kokeet eivät havaitse. Koska kohonnut rT3 indikoi T4:n alentunutta imeytymistä ja vähentynyttä muuntoa T4:stä T3:ksi, rT3-arvon kohoaminen (korkea tai viitteen yläosassa) ei osoita ainoastaan kudoshypotyreoosia, vaan myös sitä, että T4-monoterapiaa ei tulisi tässä tapauksessa pitää optimaalisena, ja että sillä saataisiin riittämätön tai liian heikko vaste. Korkea rT3 voidaan liittää kilpirauhasen liikatoimintaan, kun keho yrittää alentaa solujen kilpirauhashormonipitoisuuksia, mutta tilat voidaan erottaa oireiden perusteella, ja käyttämällä suhdetta T3-V / rT3, joka on osoittautunut parhaaksi fysiologiseksi solujen sisäisen kilpirauhashormonipitoisuuden markkeriksi".

31. Sowiński J, Sawicka-Gutaj N, Ziólkowska P, Ruchała M. Effect of Free Triiodothyronine Concentration on the Quality of Life of Patients Treated with Levothyroxine. *Pol Arch Med Wewn* 2016 29;126:293-96
32. Larisch R, Schulte S, Hildenbrand G, Hoermann R: The role of thyroid hormones in anxiety and depression (Abstract). *Nuklearmedizin* 2015;53:V162 (Abstract).
33. Visser TJ. Cellular Uptake of Thyroid Hormones
<http://www.thyroidmanager.org/chapter/cellular-uptake-of-thyroid-hormones>

"Viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana on käynyt selväksi, että kilpirauhashormonit kuljetetaan soluihin erityisten kuljettajamekanismien avulla. Ennen tätä uskottiin, että kudosten solujen plasmakalvojen läpäisy perustui yksinkertaiseen diffuusion, koska kilpirauhashormonit ovat lipofiilisiä yhdisteitä, jotka voivat helposti läpäistä plasmakalvojen rasvaseinämän. Nyt on olemassa runsaasti kirjallisuutta, joka osoittaa, ettei näin ole. Diffuusio on itse asiassa enintään sivuosassa kilpirauhashormonien kuljetuksessa solukalvojen läpi."

34. Baisier WV, Hertoghe J, Eckhaut W. Thyroid Insufficiency: Is TSH the only Diagnostic Tool? *J Nutrit Environ Med* 2000;10:105-13

"Kahdeksan pääoireen pistemäärä on sairauden luotettava kuvaus 97 %:lla kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavista. Vuorokausivirtsan T3-V korreloi paremmin vajaatoimintapotilaiden statuksen kanssa (R2 0,30) kuin seerumin T4-RIA/TBG (R2 = 0,12) ja vielä paremmin kuin T4-RIA/TBG (R2 0,19). Muut tutkijat eivät kyenneet löytämään mitään yhteyttä seerumin TSH:n tai seerumin T4-V:n ja vajaatoimintaoireiden välillä."

"Vuorokausivirtsan T3-V:n määrittäminen tuottaa loogisen ja käytännöllisen vastauksen niille monille lääkäreille, jotka etsivät huolestuneina laboratorion vahvistusta kliiniselle diagnoosilleen kilpirauhasairaudesta".

35. Meier C, Trittiback P, Fuflielmetti M, Staub J, Muller B. Serum Thyroid Stimulating Hormone in Assessment of Severity of Tissue Hypothyroidism in Patients with Overt Primary Thyroid Failure: Cross Sectional Survey, *BMJ* 2003;326(7384):311-12

"Emme löytäneet mitään yhteyttä kohdekudosten eri parametrien ja seerumin TSH:n välillä. Havaintomme ovat yhtäpitävät poikkileikkaustutkimuksen kanssa, joka osoitti vain vähäistä korrelaatiota TSH:n ja oireiden määrän välillä ja jonka tiedot osoittavat trijodityroniinilla hoidettujen potilaiden aivolisäke- ja perifeeristen kudosten vasteen ristiriitaisuuden. Oletamme että TSH:n eritystä ohjaa maksimaalinen stimulaatio ilman erityksen lisääntymistä vajaatoiminnan pahentuessa. ...Sen vuoksi kilpirauhashormonien biologiset vaikutukset perifeerisissä kudoksissa, ei TSH-taso, heijastavat vajaatoiminnan kliinistä vakavuutta."

36. Frasier WD, Biggart EM, O'Reilly D St J, Gray HW, McKillop JH, Thomson JA. Are Biochemical Tests of Thyroid Function of any Value in Monitoring Patient Receiving Thyroxine Replacement? *BMJ* 1986;293(6550):808-10

"Seerumin kokonaistyroksiinin, analogisen vapaan tyroksiinin, kokonaistrijodityroniinin, analogisen vapaan trijodityroniinin sekä TSH:n mittaaminen herkällä immunoradiometrisellä menetelmällä ei erottanut eutyreoottisia potilaita niistä, jotka saivat liian vähän tai paljon korvaushoitoa, paitsi silloin kun potilailla oli erittäin poikkeavat arvot. Nämä mittaukset ovat siksi arvottomia tai vähäarvoisia korvaushoitoa saavien potilaiden seurannassa."

Poliklinikalla käyneet 148 potilasta luokiteltiin kliinisen statuksensa perusteella. Luokittelun teki neljä pätevää lääkäriä, joilla oli kokemusta kilpirauhas sairauksista. Potilaista 108 luokiteltiin vajaatoimintaiseksi. Biokemiallisten kokeiden perusteella heidän TSH-arvonsa vaihteli välillä 0,1 - 19,7. 22 liikatoimintaiseksi luokitellun potilaan TSH vaihteli välillä 0,1 - 14,4. 18 vajaatoimintaiseksi luokitellun potilaan TSH vaihteli välillä 0,1 - 123,5.

37. Warmingham P. Effect of Exogenous Thyroid Hormone Intake on the Interpretation of Serum TSH Test Results, 2010(May)
<http://www.thyroidscience.com/hypotheses/warmingham.2010/warmingham.7.18.10.pdf>

"Vajaatoimintapotilaat, joiden hormonikorvausannosta säädetään pelkästään TSH:n perusteella, ovat jatkuvasti alihoidettuja, ja he ovat oikeassa sanoessaan voivansa paremmin suuremmalla annoksella. Sen vuoksi kilpirauhas-hormoniannoksia ei tule säätää TSH-arvojen perusteella."

38. Hoermann R, Larisch R, Dietrich JW, Midgley JEM. Derivation of a Multivariate Reference Range for Pituitary Thyrotropin and Thyroid Hormones: Diagnostic Efficiency Compared with Conventional Single-Reference Method. *Eur J Endocrinol* 2016;174:735-43

39. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Third Edition. CLSI document C28-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute 2008

40. Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al.. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 1: Thyroid-stimulating hormone. Clin Chem 2010;56:902-11
41. Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al.. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: Free Thyroxine and Free Triiodothyronine. Clin Chem 2010;56:912-20
42. Macejová D1, Ondková S, Brtko J. Vitamin D3 Affects Expression of Thyroid Hormone Receptor Alpha and Deiodinase Activity in Liver of MNU-treated Sprague-Dawley Rats. Gen Physiol Biophys 2009;28:363-70
43. Perrone MH, Greer TL, Hinkle PM. Relationships between Thyroid Hormone and Glucocorticoid Effects in GH3 Pituitary Cells. Endocrinology 1980;106:600-05
44. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich J W. Integration of Peripheral and Glandular Regulation of Triiodothyronine Production by Thyrotropin in Untreated and Thyroxine-Treated Subjects. Horm Metab Res 2015;47(9):674-80
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1398616>

"Koska T3 luodaan laajalti solujen sisällä ja se myötävaikuttaa kiertävän T3:n määrään seurauksena sen aktiivisesta kuljetuksesta plasmakalvon läpi, verenkierron alentuneet T3-tasot kuvastavat todennäköisesti T3:n vajausta T3:a tuottavissa kudoksissa. Aiemmin kerrotut rottakokeiden tulokset sekä potilaiden suuri tyytymättömien osuus nykyisen T4-vakiohoidon aikana, joka on ilmaistu monissa tutkimuksissa, osoittavat samaan suuntaan."
45. Van den Berghe G. Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome with Different Faces. 2014;24:1456-65
46. Biondi B, Wartofsky L: Treatment with Thyroid Hormone. Endocr Rev 2014;35:433–512
47. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Is Pituitary TSH an Adequate Measure of Thyroid Hormone-controlled Homeostasis During Thyroxine Treatment? Eur J Endocrinol 2013;168;271-80

"Dejodinaasien kokonaisaktiivisuus korreloi positiivisesti hoitamattomien yksilöiden TSH-arvon kanssa. Mutta dejodinaasiaktiivisuus muuttui merkittävästi, ja korrelaatio hävisi kun T4-annoksia suurennettiin. T3-V:n ja T4-V:n 95 % luottamusväli erosi merkittävästi T4:llä hoidettujen ja hoitamattomien potilaiden välillä, kun tarkasteltiin tiettyjä TSH-alueita. Tarvittiin usein suurempia annoksia palauttamaan T3-V-arvot viitealueelle."
48. Biondi B, Leonard Wartofsky L. Combination Treatment with T4 and T3: Toward Personalised Replacement Therapy in Hypothyroidism? J Clin Endocrinol Metab 2012;97(7):2256-71 <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2011-3399>

"Vaikka aiemmat meta-analyysit eivät havainneet selvää hyötyä kilpirauhasen vajaatoimintapotilaiden hoitamisessa T4 + T3-yhdistelmäterapialla, kiinnostus siihen tulee jatkumaan, koska suurimmassa osassa aiempia tutkimuksia esiintyi menetelmäpuutteita. Uusi tieto dekodinaasien polymorfismeista saattaa selittää erot kliinisessä hoitovasteessa niin kudosten kuin yksilöiden välillä"

49. Kansagra, SM, McCudden CR, Willis MS. The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement. *Lab Med*;2010;41(6):229-348
50. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Endert E, van Weert HC, Wiersinga WM. Combined Therapy with Levothyroxine and Liothyronine in Two Ratios, Compared with Levothyroxine Mono Therapy in Primary Hypothyroidism: A Double-Blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2666-74
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705921>

"Potilaat pitivät yhdistelmähoitoa parempana kuin tavanomaista T4-monoterapiaa, mutta mieliala-, uupumus, hyvinvointi- ja neurokognitiiviset toiminnot eivät kyenneet selittämään riittävästi, minkä takia yhdistelmäterapia T4 + T3 selvisi paremmin."

51. Pepper G, Casanova-Romero PY. Conversion to Armour Thyroid from Levothyroxine Improved Patient Satisfaction in the Treatment of Hypothyroidism *Journal of Endocrinol Diab Obes* 2014;2(3):1055

"78 % piti analyysissä Armour Thyroid-hoitoa ylivoimaisesti parempana, kun taas valikoimattomien vajaatoimintapotilaiden etenevässä tutkimuksessa 48 % piti Armouria parempana kuin T4-monoterapiaa."

52. Celi, Francesco, et al, Metabolic Effects of Liothyronine Therapy in Hypothyroidism: A Randomised, Double-Blind, Crossover Trial of Liothyronine versus Levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96(11):3466-74
<http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2011-1329>

"Tämä farmakologinen tutkimus osoittaa siis, että T3-monoterapia verrattuna T4-monoterapiaan saa aikaan painon laskua ja suotuisia muutoksia veren rasvaprosenttiin ilman havaittavia sivuvaikutuksia."

53. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated Thyroid Extract Compared With Levothyroxine In The Treatment Of Hypothyroidism; A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):1982-90
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23539727>

"Hoito kuivatulla kilpirauhasuutteella ei johtanut merkittävään elämänlaadun paranemiseen, mutta se aiheutti vaatimatonta painonlaskua ja lähes puolet (48,6 %) tutkimusjoukosta piti sitä tyroksiinia parempana."

54. Saravanan P, et al. Psychological Well-Being in Patients on "Adequate" Doses of L-Thyroxine; Results of a Large, Controlled Community-Based Questionnaire Study. Clin Endocrinol (Oxf), 2002;57(5):577-85

"Tämä yhdyskuntatutkimus on ensimmäinen todiste siitä, että tyroksiinihoidolla olevat potilaat, joilla on jopa normaali TSH, kärsivät merkittävästä psykologisen hyvinvoinnin huononemisesta verrattuna samanikäisiin ja samaa sukupuolta oleviin verrokkeihin. Koska tyroksiinihoidolla on erittäin suuri määrä potilaita, uskomme että nämä erot voivat vaikuttaa merkittävästi erittäin monien ihmisten psyykkiseen sairastavuuteen, vaikka ne eivät olekaan suuria."

55. Toft AD. T3/T4 Combination Therapy. Endocr Abstr 2002;3:S40
<http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0003/ea0003s40.htm>

"Silti vain merkittävä vähemmistö potilaista saavuttaa toivotun hyvinvoinnin vasta kun seerumin TSH painuu alas. Sellaiset potilaat jotka tulivat vajaatoimintaisiksi liikatoiminnan hoitamisen jälkeen, ja jotka ottavat TSH:n normaalina pitävän T4-annoksen, lihovat enemmän kuin ne, joille ei kehity vajaatoimintaa. Vajaatoimintaa sairastavilla rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että on mahdollista palauttaa kudosten eutyreoosi ainoastaan käyttämällä yhdistelmää T3 ja T4. Ne potilaat, joiden pitkäaikainen T4-monoterapia korvattiin vastaavalla yhdistelmällä T4 ja T3, selvisivät paremmin erilaisissa neuropsykologisissa testeissä. Näyttää siltä, että kilpirauhasen vajaatoiminnan hoito on palaamassa alkupisteeseen."

56. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalenkevicius R, Prange AJ Jr. Effect of Thyroxine as compared with Thyroxine plus Triiodothyronine in Patients with Hypothyroidism. N Engl J Med 1999; 340: 424-29

"17 kognitiivisen suorituskykytestin ja mieliala-arvionnin pistemääristä 6 oli aiempaa parempia tai lähempänä normaalia T4- ja T3-yhdistelmähoidon jälkeen. Myös 15 visuaalis-analogisten mielialaa ja fyysistä statusta osoittavasta tuloksesta 10 oli merkitsevästi parempia yhdistelmähoidon jälkeen."

57. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of Combination Therapy with Thyroxine (T4) and 3,5,3'-Triiodothyronine Versus T4 Mono Therapy in Patients with Hypothyroidism, A Double-Blind, Randomised Cross-Over Study. Eur J Endocrinol 2009;161(6):895-902
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=19666698>

"Verrattaessa elämänlaatu- ja masennuspisteitä T4-monoterapialla ja T4/T3-yhdistelmähoidolla, havaittiin merkittäviä eroja 7/11 osalla, mikä osoitti yhdistelmätherapian myönteisen vaikutuksen. 49 % piti yhdistelmää ja 15 % tyroksiinihoitoa parempana."

58. Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW, Hoermann R. Variation in the Biochemical Response to L-Thyroxine Therapy and Relationship with Peripheral Thyroid Hormone Conversion Efficiency. Endocr Connect 2015;4(4):196-205.
<http://www.endocrineconnections.org>

"Havaitsimme myös tyroksiiniin liittyvän epäyhtenäisyyden. Eräät potilaat, joilla oli täysin alaspainunut TSH, eivät kyenneet nostamaan T3-V:tä mediaanin yläpuolelle. Nämä löydökset viittaavat siihen, että kilpirauhashormonien muunnon tehokkuus on tärkeä T4:n biokemiallisen vasteen modulaattori. T3-V:n arvo voi olla toinen hoidon tavoite ja T4-annoksen nostolla voi joissain tapauksissa olla rajallinen kyky nostaa T3-V riittävän ylös."

"Kliiniset homeostaattisen säätelyn mittaustuloksemme, joita teoreettinen mallinnus itsenäisesti tukee, saattavat vähintään epäilyksenalaiseksi T4-hoidolla aikaansaadun "itsesäätely" ja varman, optimaalisen T3-pitoisuuden kudoksissa, ja rohkaisee tutkimaan edelleen tätä tärkeää kysymystä."

59. Gullo D, Latina A, Fresca F, Moi RL, Pellegritti G, Vignerv R. Levothyroxine Monotherapy Cannot Guarantee Euthyroidism in all Athyreotic Patients. PLoS One 2011;6(8):e22552.

<http://journals.plos.org/oosone/article?id=10.1371/journal.pone.0022552>

"T4-V on merkittävästi korkeampi ja T3-V merkittävästi alempi ($p < 0,001$ molemmissa tapauksissa) tyroksiinilla hoidetuilla atyreoottisilla potilailla kuin vastaavilla eutyreoottisilla verrokeilla. Tyroksiinilla hoidetuista 15,2 %:lla oli alempi seerumin T3-V ja 7,2 %:lla oli korkeampi T4-V kuin eutyreoottisilla verrokeilla. ... Jotkut vajaatoimintapotilaat saattavat tarvita T4-monoterapiaa fysiologisempaa hoitoa."

60. Hoermann R, Midgley JEM, Giacobine A, Eckl WA, Wahl HG, Dietrich JW, Larisch R. Homeostatic Equilibria Between Free Hormones And Pituitary Thyrotropin Are Modulated By Various Influences Including Age, Body Mass Index And Treatment. Clin Endocrinol (Oxf), 2014;81(60):907-15

"T3-V oli merkittävästi alempi T4:llä hoidetuilla kuin hoitamattomilla autoimmuunityreoidiittipotilailla joilla ei ollut vajaatoimintaa, vaikka hoidetussa ryhmässä TSH oli alempi ja T4-V oli korkeampi. Tulos saatiin vertaamalla ryhmiä keskenään ja käyttämällä yksilöityä regressiomenetelmää."

61. Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP. Thyroxine plus Low-Dose, Slow-Release Triiodothyronine Replacement in Hypothyroidism: Proof of Principle. Thyroid 2004;14(4):271-5

<http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/15142360>

"Vajaatoimintaisilla rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että TSH:n normalisoimiseksi käytetyllä yhdistelmällä T4 + T3 saadaan kaikki elimet eutyreoottisiksi ainoastaan silloin, kun T4 ja T3 annetaan rotan kilpirauhasen erittämässä suhteessa. Pelkällä T4:llä annettu korvaushoito johtaa vain epänormaaliin T4/T3-suhteeseen. On myös mahdollista että ihmisilläkään eutyreoosia ei esiinny kudostasolla monessa elimessä, koska jodotyroniinin aineenvaihdunta ihmisessä ja rotassa sisältää monta samankaltaista mekanismia. ...Tässä raportoidussa tutkimuksessa osoitamme, että vajaatoimintapotilaiden hoito yhdistelmällä T4 ja hitaasti liukeneva T3 johtaa

huomattavaan seerumin T4-, T3-, T4/T3- ja TSH- arvojen paranemiseen verrattuna T4-monoterapiaan."

62. Liewendahl K, Helenius T, Lamberg BA, Mahonen H, Wagar G. Free Thyroxine, Free Triiodothyronine, and Thyrotropin Concentrations in Hypothyroid and Thyroid Carcinoma Patients Receiving Thyroxine Therapy. Acta Endocrinol (Copenh), 1987;116(3):418-24

"56 leikatusta kilpirauhassyöpöpotilaasta, joita hoidettiin TSH:n alle viitteen laskevalla tyroksiiniannoksella (keskimääräinen annos 214 µg/vrk), 41:llä oli T4-V yli viitteiden, kun taas T3-V oli koholla vain yhdellä potilaalla. Kahden potilasryhmän välillä (vajaatoimintapotilaat ja kilpirauhassyöpöpotilaat) oli suuri ero T4-V-arvoissa, kun taas ero T3-V-arvoissa oli pieni. Tästä voidaan päätellä, että perifeerinen muunto T4 > T3 vähenee T4-V:n noustessa.Ainoana kokeena seerumin TSH ei sen vuoksi ole kovinkaan käyttökelpoinen tyroksiiniannoksen titraamiseen niille potilaille, jotka kärsivät primääristä hypotyreoosista."

63. Geregen B, McAninch EA, Ribeiro MO, Bianco AC. Scope and Limitations of Iodothyronine Deiodinases in Hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2015;11: 642-52

"Aiemmin on ylistetty dejodinaasientsyymejä siitä, että ne ylläpitävät riittäviä kilpirauhashormonitasoja tyroksiinihoidon aikana. Nyt on alettu kyseenalaistaa näiden entsyymien roolia, koska ne eivät kykene normalisoimaan seerumin trijodityroniinitasoa (T3) eivätkä poistamaan täysin vajaatoiminnan oireita."

64. McAninch AE, Bianco AC. New Insights into the Variable Effectiveness of Levothyroxine Mono Therapy for Hypothyroidism. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(10):756-8

[www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(15\)00325-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(15)00325-3.pdf)

"Nyt kun ymmärretään mekanismit, joiden takia tyroksiinihoito ei pysty yleisesti normalisoimaan seerumin T3:tä silloin kun TSH on viitteissä, on tärkeää että tulevaisuudessa tehdään tutkimuksia siitä, mikä on seerumin matalan T3-pitoisuuden tai korkean T4/T3-suhteen kliininen merkitys. Korkeatasoiset satunnaistetut kliiniset tutkimukset ovat myös tarpeellisia selvittämään yhdistelmähoitojen hyötyjä niillä potilailla, joilla on D2-polymorfismi geenissä ThrS92Ala."

65. Wiersinga W, Duntas L, Fadaye V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2012;1(2):55-71

"Näyttää siltä, että eräät potilaat eivät kykene riittävässä määrin muuntamaan suun kautta otettua T4:ää T3:ksi. Riittämätöntä perifeeristä T3-tuotantoa ei voida riittävästi korjata nostamalla tyroksiiniannosta. Kudosten heterogeenisyydestä johtuen aivolisäkkeen TSH-eritys ei ehkä heijasta muiden kohdekudosten tapahtumia, minkä vuoksi TSH ei ehkä yksinään riitä kertomaan, onko kilpirauhashormonikorvaushoito riittävää. Kilpirauhashormonikorvaushoidon tulisi teoriassa pyrkiä normalisoimaan

paitsi seerumin TSH:n, myös seerumin T4-V:n, T3-V:n ja näiden välisen suhteen T4-V / T3-V."

66. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling T, Dayan CM. Common Variation in the DIO2 Gene Predicts Baseline Psychological Well-Being and Response to Combination Thyroxine Plus Triiodothyronine Therapy in Hypothyroid Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94(5):1623-9
<http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2008-1301>
67. Zhu L, Gao C, Wang X, Qi D, Zhang Y, Li M, Liu W, Hao P. Relationship of Serum Free T3 with the Coronary Artery Calcification and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2014;42(12):1017-21

"T3-V-arvot liittyvät sepelvaltimoiden kalkkeutumisasteeseen ja vakavien sydän-tapahtumien esiintymistiheyteen niillä potilailla, joilla epäillään sepelvaltimotautia. Alhainen T3-V on tärkeä riskitekijä korkealle kalkkeutumisasteelle ja vakaville sydäntapahtumille."
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708095>
68. Zhang Y, Chang Y, Ryu S, Cho J, Lee WY, Rhee EJ, Kwon MJ, Pastor-Barriuso R, Rampal S, Han WK, Shin H, Guallar E. Thyroid Hormones and Mortality Risk in Euthyroid Individuals: The Kangbuk Samsung Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):2467-76.

"Suuressa eutyreoottisten miesten ja naisten ryhmässä viitealueella olevat T4-V ja T3-V olivat kääntäen verrannollisia kaikkien syiden kuolemantapauksien ja syöpäkuolemien, erityisesti maksasyöpäkuolemien määrään."
69. Sawin CT, Horseman JM, Chopra IJ. The Comparative Effect of T4 and T3 on the TSH Response to TRH in Young Men. *J Clin Endocrine Metab* 1977;44(2):273-8

"Kahden T3-hoidon (37 µg/vrk) SD50 käyttäen laskettu suhteellinen vaikuttavuus osoittaa, että suun kautta otettu T3 on 3,3 kertaa vahvempaa kuin suun kautta otettu T4. Tämä arvo on samansuuntainen kuin aiemmin arvioitu tulos, joka saatiin kalorimetrisellä tutkimuksella."
70. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, Wesley R, Costello R, Penzak SR, Pucino F. The Pharmacodynamic Equivalence Of Levothyroxine and Liothyronine: A Randomised, Double Blind, Cross-Over Study In Thyroidectomised Patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:709-715.
71. 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;thy.2015.0629.

72. Saravanan P, Siddique H, Simmons DJ, Greenwood R, Dayan CM. Twenty-four Hour Hormone Profiles of TSH, Free T3 and Free T4 in Hypothyroid Patients on Combined T3/T4 therapy Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007(4);115:261-67
73. Senese R, Cioffi F, de Lange P, Goglia F. Thyroid: Biological Actions of "Nonclassical" Thyroid Hormones. J Endocrinol 2014;221:R1-12
74. Dietrich JW, Müller P, Schiedat F, Schlömicher M, Strauch J, Chatzitomaris A, et al.. Nonthyroidal Illness Syndrome in Cardiac Illness Involves Elevated Concentrations of 3,5-Diiodothyronine and Correlates with Atrial Remodeling. Eur Thyroid J 2015;4:129-37
75. Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine Responses to Critical Illness: Novel Insights And Therapeutic Implications. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1569-82
76. Maia AL, Goemann IM, Meyer ELS, Wajner SM. Type 1 Iodothyronine Deiodinase in Human Physiology and Disease: Deiodinases: the Balance of Thyroid Hormone. J Endocrinol 2011(5);209:283-97
77. Chopra IJ. A study of Extrathyroidal Conversion of Thyroxine (T4) to 3,3',5-Triiodothyronine (T3) in Vitro. Endocrinology 101:453-63
78. Schwartz ET, Holtorf, K. Hormones in Wellness and Disease Prevention: Common Practices, Current State of the Evidence, and Questions for the Future. Prim Care Clin Office Pract 2008;35 669-705. T3 and Reverse T3 Dominance.
79. Shimon I, Cohen O. Lubetsky A. Olchovsky D. thyrotropin Suppression by Thyroid Hormone Replacement Is Correlated With Thyroxine Level Normalization In Central Hypothyroidism. Thyroid 2002;12(9);823-7

"Piirsimme kuuden sentraalista vajaatoimintaa sairastavan TSH- ja T4-V-arvot käyrälle. Jokaisen potilaan käyrän kulmakerroin oli erilainen. TSH:n painaminen hormoniannoksilla alle 0,1 mmol/l ennusti eutyreoosia 92 %:ssa tapauksista, kun taas TSH yli 1 mmol/l tuotti eutyreoosin 34 %:ssa tapauksista (p<0,0001). Loppupäätelmä on, että sentraalisessa vajaatoiminnassa TSH:n alkuarvo on yleensä viitealueella, ja se laskee edelleen kilpirauhashormonilisällä, mutta alemmaksi kuin primäärissä vajaatoiminnassa. Siten riittämätön korvaushoito saattaa näkyä virheellisesti kohonneina TSH-arvoina ja se saattaa johtaa annosnostoihin."

80. Igor D, Duffy MJ, McKenna TJ. TSH as an Index of L-Thyroxine Replacement and Suppression Therapy. Ir J Med Sci 1992;161(12):684-6

"Alentuneet TSH-tasot esiintyivät yhdessä kohonneiden T4-V-tasojen kanssa 37,5%:ssa potilaista ja normaalien T4-V-tasojen kanssa 62,5 %:ssa."

81. Ito M, Miyauchi A, Morita S, Kudo T, Nishihara E, Kihara M, et al. TSH-Suppressive Doses of Levothyroxine are Required to Achieve Preoperative

Native Serum Triiodothyronine Levels In Patients who Have Undergone Total Thyroidectomy. Eur J Endocrinol 2012;167:373-78

"Tutkimus antaa viitteitä siitä, että vaaditaan lievästi TSH:ta laskeva tyrokksiiniannos, jotta saavutettaisiin leikkausta edeltävät natiivit seerumin T3-tasot leikkauksen jälkeisessä tyrokksiinihoidossa."

82. Appetecchia M. Effects On Bone Mineral Density by Treatment of Benign Nodular Goitre with Mildly Suppressive Doses of L-Thyroxine in a Cohort Women Study. Horm Res 2005;64(6):293-8

"Tämä tutkimus antaa viitteitä siitä, että tyrokksiinihoidolla TSH:ta hieman viitteiden alle laskevin annoksin ei ole haitallisia vaikutuksia luuntiheyteen ennen menopaussia tai sen jälkeen. Näiden annosten vaikutus kyhmyjen kokoon vastaa TSH:ta lähelle mittausmenetelmän erottelukyvyn alarajaa painavien suurempien T4-annosten raportoitua vaikutusta."

83. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low Thyrotropin Levels are not Associated with Bone Loss in Older Women: A Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(9):2931-6

"Emme havainneet mitään yhtäpitävää todistetta siitä, että alhainen TSH, joka on herkkä biomarkkeri liian runsaalle kilpirauhashormonien määrälle, liittyisi alhaiseen luuntiheyteen tai kiihtyneeseen luukatoon vanhemmilla, kävelykykyisillä naisilla."

84. Fujiyama K, et al. Suppressive Doses of Thyroxine Do Not Accelerate Age-Related Bone Loss In Late Postmenopausal Women. Thyroid, 1995;5(1):13-7.

"Luun ainevaihduksen markerit tai selkärangan epämuodostumien määrät eivät eronneet ryhmien kesken. ... Nämä etenevät poikkileikkaustutkimukset osoittavat, ettei pitkäaikainen TSH:ta laskeva tyrokksiinihoito merkittävässä määrin vaikuta luuhun haitallisesti."

85. Schneider R, Reiners C. The Effect of Levothyroxine Therapy on Bone Mineral Density: A Systematic Review of the Literature. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;111(8):455-70

"63 havaitusta tutkimuksesta 31 raportoi, ettei tyrokksiinilla ole vaikutusta luuntiheyteen, 23 osoitti joko hyödyllisiä tai haitallisia vaikutuksia, ja 9 tutkimusta osoitti haitallisia vaikutuksia. Merkittävää annosvastetta ei löydetty. Tendenssi perifeeriseen kortikaaliseen luukatoon oli olemassa, mikä viittaa tietyille kohdalle spesifiseen vaikutukseen. Nuorilla miehillä ja vaihdevuosisia lähestyvillä naisilla näyttö tyrokksiinin vaikutuksesta oli heikompi kuin vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Myös vaihdevuodet ohittaneilla naisilla löydökset olivat kuitenkin epäselvät. Pohjalla olevan kilpirauhas sairauden laajuus ja etiologia vaikutti myös epäjohdonmukaisesti tuloksiin. Ristiriitaiset tulokset johtuivat myös tutkimusten huomattavasta heterogeenisyydestä. Ennen muuta tutkimukset olivat laadultaan heikohkoja ja pieniä, ja sekoittavat tekijät oli huomioitu"

riittämättömästi. Tähänastisten tutkimusten perusteella ei löydy riittävästi näyttöä tyrokseenin vaikutuksesta luuntiheyteen."

86. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA, Paterson CR, Davies RR. Suppressed TSH Levels Secondary to Thyroxine Replacement Therapy are not Associated with Osteoporosis. Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39(5):529-33.

"Tässä potilasjoukossa tyrokseenin aiheuttama luuntiheyden väheneminen on pientä. Sillä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä, eikä sitä yksinään voi pitää aiheena vähentää tyrokseeniannosta kliinisesti eutyreoottisilta potilailta.

87. Lindner, H. <http://hormonerestoration.com/files/ThyroidPMD.pdf>

"Kilpirauhashormonit eivät aiheuta luukatoa, ne vain kiihdyttävät aineenvaihduntaa, ja sen johdosta luunmuodostuksen tai luun vähenemisen nopeutta. Useimmat vanhemmat naiset menettävät luuta sukuhormonien, DHEA:n, D-vitamiinin ja kasvuhormonien puutteen takia. Ratkaisu tähän ei ole elinikäinen kilpirauhasen vajaatoiminta, vaan muiden puutteiden korjaaminen."

88. Bassett JHD, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. Endocr Rev 2016;Feb:er20151106.

89. Fröhlich E, Wahl R: Mechanisms in Endocrinology: Impact of Isolated TSH Levels in and out of Normal Range on Different Tissues. Eur J Endocrinol 2015;174:R29-41.

90. Jin J, Allemang MT, McHenry CR. Levothyroxine Replacement Dosage Determination after Thyroidectomy. Am J Surg 2013 205 360-63 discussion 363-64

91. Ojomo KA, Schneider DF, Reiher AE, Lai N, Schaefer S, Chen H, Sippel RS. Using Body Mass Index to Predict Optimal Thyroid Dosing after Thyroidectomy. J Am Coll Surg 2013;216:454-60

92. Di Donna V, Santoro MG, de Waure C, Ricciato MP, Paragliola RM, Pontecorvi A, Corsello SM. A New Strategy to Estimate Levothyroxine Requirement After Total Thyroidectomy for Benign Thyroid Disease. Thyroid 2014;24:1759-64

93. Abdalla S M, Bianco AC. Defending Plasma T3 is a Biological Priority. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;81(5):633-41

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699302/>

"Vaikka T4-monoterapia onkin vakiohoito kilpirauhasen vajaatoiminnassa, kaikki potilaat eivät saa seerumin T3-tasoja normalisoiduksi, ja monet puhuvat synteettisen yhdistelmähoiton puolesta. Yhdistelmähoito saattaa olla asianmukainen huomattavalle määrälle potilaita, joilla on oireita T4-monoterapialla, vaikka seerumin TSH olisikin viitteissä."

“Dejodinaasien kokonaisaktiivisuus korreloi positiivisesti hoitamattomien yksilöiden TSH-arvoon, mutta dejodinaasiaktiivisuus oli merkittävästi muuttunut ja korrelaatio hävisi kun T4-annoksia suurennettiin. T3-V:n ja T4-V:n 95 % luottamusväli erosi merkittävästi T4:illä hoidettujen ja hoitamattomien potilaiden välillä, kun tarkasteltiin tiettyjä TSH-alueita. Tarvittiin usein suurempia annoksia palauttamaan T3-V-arvot viitealueelle.

94. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative Vitamin D Insufficiency in Hashimoto’s Thyroiditis. *Thyroid*. 2011;21:891-96
95. Zimmermann MB, Köhrle J. The Impact of Iron and Selenium Deficiencies on Iodine and Thyroid Metabolism: Biochemistry and Relevance to Public Health. *Thyroid* 2002;12: 867-78
96. Vitamin D Council:
<http://www.vitamindcouncil.org/about-vitamin-d/testing-for-vitamin-d/>
97. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency Across Indications: A Systematic Review. *Am J Clin Nutr* 2015;102(6):1585-94
98. Solomon LR. Cobalamin-Responsive Disorders in the Ambulatory Care Setting: Unreliability of Cobalamin, Methylmalonic Acid, and Homocysteine Testing. *Blood* 2015;105: 978-85
99. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and Drugs Interfering with Thyroxine Absorption. *Best Practice & Research. J Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781-92
100. Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndromes. *Europ J Endocrinol* 2009;161:11-20
101. Chaker L et al.: Study Links Low Thyroid Function to Greater Odds of Type 2 Diabetes | Endocrine Society. 98th Annual Meeting of the American Endocrine Society 2016;4;1-3 (Abstract).

Kirjoittajista

Professor Dr Rudolf Hoermann, MD PhD

Rudolf suoritti lääkärin ja lääketieteen tohtorin tutkinnot Münchenin yliopistossa, Saksassa, ja on laillistettu sisätautilääkäri ja endokrinologi. Hänen koulutukseensa sisältyi stipendi Harvardin yliopistossa, Yhdysvaltain Bostonissa. Uransa aikana Rudolf on työskennellyt eri tehtävissä Saksan johtavissa yliopistoissa. Hän on myös toiminut kymmenen vuoden ajan

yleislääketieteen, gastroenterologian ja endokrinologian osaston johtajana Lüdenscheidin klinikalla, joka on suuri opetussairaala. Hän on lukuisien lääketieteen järjestöjen jäsen.

Rudolfin jatkuva kiinnostus kilpirauhasoppiin ja laaja kokemus perus- ja kliinisestä tutkimuksesta näkyy siinä, että hän on kirjoittanut tai osallistunut yli 100 artikkelin ja tieteellisen katsauksen kirjoittamiseen. Hänen kirjoituksiaan on julkaistu vertaisarvioituissa tiedelehdissä, lukuisissa kirjankappaleissa ja monissa kansainvälisissä tieteellisissä julkaisuissa.

M L Rowe:

Mel on sairastanut kilpirauhasen vajaatoimintaa 50 vuoden ajan. Suurimman osan tästä ajasta häntä ei ole diagnosoitu eikä testattu riittävästi. Melillä on insinöörin ja diplomi-insinöörin tutkinto. Hän työskenteli 35 vuoden ajan autoteollisuudessa ja hän on opiskellut laajasti koesuunnittelua ja tilastollista analyysia, joka on ollut suuresti hyödyksi hänen tutkiessaan kilpirauhasen vajaatoimintaa viimeisten kuuden vuoden ajan.

Mel löysi vertaistukifoorumin vuosia sitten, ja sen avulla hän ymmärsi T3-V:n tärkeyden kilpirauhashormonien kudosvaikutuksille, mukaan lukien oireet. Näin hän kykeni optimoimaan oman T3-V:nsä ja voimaan paremmin kuin vuosikymmeniin. Antaakseen saamaansa apua eteenpäin hän tutkii päivittäin vajaatoimintaa ja yrittää auttaa muita potilaita ympäri maailman.

Mel tajusi että tarvitaan selkeää ja tiivistä tietoa siitä, miten riittämätöntä nykyinen vajaatoiminnan testaus ja hoito on. Tarvitaan myös suosituksia parannuksiksi, jotka ovat potilaiden helposti ymmärrettävissä ja noudatettavissa. Tutkimustensa aikana hän vaikutui kanssakirjoittajiensa tieteellisistä tutkimuksista. Tämä sai aikaan jatkuvaa keskustelua, ja lopulta yhteistyön, jota tarvittiin tämän kirjoituksen kehittämiseen ja valmiiksi saattamiseen.

P S Warmingham BSc MIET:

Peter suoritti sähkö- ja elektroniikkainsinöörin tutkinnon erinomaisin arvosanoin vuonna 1972. Hän päätti 46 vuoden palveluksen Rolls Roycella elektroniikkainsinöörinä. Viimeisten kymmenen vuoden aikana ennen eläköitymistä vuonna 2011 hän työskenteli sähkölaitteiden luotettavuusarvioinnissa. Sitä käytetään kriittisissä instrumentointi- ja säätöjärjestelmissä.

Vuonna 1995 Peter alkoi ensin tutkia fibromyalgiaa ja myöhemmin kilpirauhasen vajaatoimintaa. Tämä vei hänet paikallisiin ja maanlaajuisiin vertaistukiryhmiin, ja hän liittyi ThyroidUK:hon vuonna 2003. Peter on saanut julkaista artikkeleita Britannian fibromyalgiayhdistyksen lehdessä, ThyroidUK:n uutiskirjeessä ja nettisivulla, East Midlandsin fibromyalgiatukiryhmän uutiskirjeessä ja ympäristökysymysfoorumin (EIF) uutiskirjeessä.

Vuonna 2010 lääkäri John Lowe julkaisi Peterin artikkelin TSH-tulosten tulkinnasta nettilehti Thyroid Sciencessä. Tämä sai aikaan ensimmäiset vastaukset sekä Rudolfilta että Meliltä, mikä lopulta johti siihen että nämä kolme päättivät kirjoittaa tämän artikkelin yhdessä.

Sidonnaisuudet

Kirjoittajat ilmoittavat, että heillä ei ole intressiristiriitoja, joita voisi pitää tämän artikkelin puolueettomuutta haittaavana. Tämä työ ei ole saanut varoja julkiselta, kaupalliselta eikä voittoa tuottamattomalta sektorilta.

Tekijänoikeuden omistajat: Mel Rowe, Rudolf Hoermann ja Peter Warmingham.

Käännöksen tekijänoikeuden omistaa Suomen kilpirauhaspotilaat ry.