

Publisert: 21.12.2017

Diagnostikk og oppfølging av hypothyreose: Har prøvetakingstidspunkt noe å si for TSH-verdien?

Diagnostikk og oppfølging av hypothyreose er avhengig av laboratorieprøver, hvor særlig TSH har en sentral verdi. Hva kan påvirke TSH-verdien, og hvilken klinisk signifikans har dette?

Hypothyreose betegner en tilstand der skjoldbruskkjertelen produserer for lite thyroxin (1, 2). Hypothyreose har en lang rekke lite spesifikke kliniske manifestasjoner, og diagnose og oppfølging er derfor avhengig av laboratorietester (1-4). I denne artikkelen skal vi kort gå gjennom diagnostikk, behandling og monitorering av hypothyreose. Spesielt vil fokuset ligge på laboratorieprøver, samt hva som kan påvirke disse. Har for eksempel prøvetakingstidspunkt og faste innvirkning på resultatene?

Definisjoner

Primær hypothyreose utgjør over 95% av tilfellene med hypothyreose, og kjennetegnes av høye nivåer av thyroideastimulerende hormon (TSH), samt lave nivåer av fritt thyroxin (FT4) og fri trijodtyronin (FT3) (1-4). Ved subklinisk hypothyreose, også betegnet latent hypothyreose, er konsentrasjonen av FT4 normal, mens konsentrasjonen av TSH er forhøyet (1, 3-5). Sekundær hypothyreose (hypofysesvikt) og tertiær hypothyreose (svikt i hypothalamus), samlet betegnet sentral hypothyreose, kjennetegnes av utilstrekkelig økning av TSH til tross for lave nivåer av FT4 og FT3 (1, 2, 4).

Diagnostikk

Måling av TSH regnes som den beste kliniske testen for å avdekke hypothyreose, og anbefales som eneste test initialt (2, 3, 6). Ved høy TSH-verdi anbefales måling av FT4. FT4 bør også måles hos pasienter hvor det foreligger sterk mistanke om hypothyreose til tross for normal TSH, eller ved mistanke om sentral hypothyreose (6). Screening for hypothyreose i den generelle befolkningen i fravær av symptomer anbefales ikke, men i USA har det blitt tatt til orde for screening av eldre kvinner (1-3). Avvikende verdier av TSH og FT4 kan også ses ved alvorlig somatisk sykdom og depresjon, samt ved uttalt underernæring og sågar fedme uten at det foreligger noen reell stoffskiftesykdom (1-4). En rekke medikamenter kan også påvirke målingen av FT4. Av disse årsakene er det som regel både hensiktsmessig og nødvendig med flere målinger før man stiller endelig diagnose (1-4).

Behandling

Alle pasienter med manifest hypothyreose bør behandles med levotyroxin livslangt for å redusere symptomer, samt forhindre senkomplikasjoner (1, 3, 4). Subklinisk hypothyreose med TSH-verdier over 10 mIU/L anbefales også behandlet med levotyroxin i følge en rekke retningslinjer og ekspertuttalelser (1, 3-5, 7). For pasienter med subklinisk hypothyreose og TSH-verdier mellom øvre normalgrense og 10 mIU/L er effekten av substitusjonsbehandling med levotyroxin uklar (1, 3-5). Anbefalinger og retningslinjer varierer, men pasienter med overbevisende symptomer på hypothyreose, gravide, kvinner med barneønske, yngre pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom og pasienter med TPO-antistoffer er grupper som i flere kilder anbefales vurdert behandlet (1, 3-5). En mulig strategi er å behandle med levotyroxin i tre til seks måneder, for så å evaluere effekt (4). I de tilfeller man ikke starter behandling av subklinisk hypothyreose anbefales jevnlig kontroll, da opptil 2-3% av disse pasientene får manifest hypothyreose årlig (5).

Behandling med liotyronin (T3) i kombinasjon med levotyroxin brukes av noen klinikere hos utvalgte pasienter, med ønske om å etterligne normalfysiologien (7). Det frarådes i retningslinjer å bruke denne behandlingen rutinemessig på grunn av manglende evidens (8, 9), men den kan være aktuell å prøve hos pasienter som er symptomatiske til tross for normal TSH-verdi (1, 3, 7). Behandlingen bør da skje i samråd med endokrinolog (4). Noen behandlere velger også å forskrive tyreoideaekstrakt fra svin, som finnes på godkjeningsfritak i Norge. Tyreoideaekstrakt inneholder relativt mer trijodtyronin (T3) enn det som er fysiologisk hos mennesker (1, 4, 7). Behandling med slikt ekstrakt anbefales per i dag ikke i følge både norske og internasjonale retningslinjer, blant annet på grunn av fare for overdosering og manglende evidens for bedre effekt (1, 4, 7-9).

Levotyroxin har halveringstid på cirka én uke, og det er derfor ikke hensiktsmessig å måle TSH før fire til

seks uker etter oppstart eller endring av behandling (1-4, 6). Levotyroksin justeres gradvis frem til man har en normalisert TSH-verdi. For stabile pasienter med normal TSH anses det tilstrekkelig med én kontroll per år, og måling av FT4 er da unødvendig (1-4, 6). Ved sentral hypotyreose er det nødvendig å dosere ut fra nivået av FT4, da produksjonen av TSH er nedsatt i utgangspunktet (6). Ved skifte til levotyroksin fra en annen produsent enn det pasienten har brukt tidligere, anbefales kontroll av TSH etter cirka seks uker (1, 2, 6, 7).

Referanseområder og faktorer som påvirker TSH-verdien

TSH har en helt essensiell plass i både diagnostikk og oppfølging av hypotyreose. Nivåene av TSH, FT4 og FT3 i serum viser stor variasjon, noe som reflekteres i vide referanseområder (10). Studier har vist at interindividuell variasjon av TSH, det vil si forskjellen mellom ulike individer, er stor, og hvert individ har trolig en rimelig stabil TSH-verdi som vedkommende varierer rundt (10, 11).

Seks ulike norske laboratorier har angitt øvre referanseområde for TSH hos voksne fra 3,6 til 4,5 (12-17). Hos St. Olavs hospital representerer den øvre referansegrensen på 3,78 mIE/L 97,5-persentilen av 516 friske men og kvinner. For gravide gjelder egne referanseområder (17). TSH stiger naturlig med alder, og det kan derfor tenkes at en del tilfeller med subklinisk hypotyreose hos eldre kan være en del av naturlig aldring, og ikke sykdom (6). Den øvre normalverdien for TSH har vært gjenstand for diskusjon, hvor noen forfattere og ekspertgrupper har tatt til orde for å senke denne ned til 2,5 mIE/L, da det er noen få individer med høye verdier som gir skjevfordeling oppover (18). Motsatt argumenterer andre med at lavgradig subklinisk hypotyreose uansett ikke skal ha rutinemessig behandling, og at senkning av øvre referanseområde derfor er lite hensiktsmessig (11). Samtidig som det de senere år har kommet en del belegg for at subklinisk hypotyreose hos enkelte pasientgrupper kan være riktig å behandle, vil en reduksjon av øvre referansegrense ned til 2,5-3 mIE/L føre til at opptil 25 % av befolkningen kommer over denne verdien, med fare for overbehandling (19).

Når det gjelder intraindividuelle variasjoner, altså variasjon hos en og samme pasient, vet vi at TSH, som mange andre hormoner, har en sirkadian rytme, det vil si at nivået varierer gjennom døgnet (20-22). Studier har vist at TSH har et toppnivå mellom midnatt og tidlig morgen, og et bunnivå (nadir) på ettermiddag til tidlig kveld. Økningen i TSH fra nadir til toppnivået er i de fleste studier over 100% (10). Denne sirkadiane rytmen er også observert hos pasienter med subklinisk hypotyreose og hos pasienter som får substitusjonsbehandling med levotyroksin (23-25). I en oversiktsartikkel fra 2003 drøftes signifikansen av intraindividuelle variasjoner i TSH som følge av sirkadian rytme samt variasjoner som følge av årstid. Forfatterne konkluderer med at den individuelle variasjonen i både T3, T4 og TSH er lav hos friske individer sammenlignet med bredden på referanseområdene, og at nettopp referanseområdene er såpass brede som de er på grunn av disse variasjonene (10). Samtidig understreker forfatterne at disse brede referanseområdene kan være et hinder fra å oppdage mindre avvik fra normalen hos et individ når man ikke kjenner vedkommende sine normalverdier.

Flere mindre studier de senere år har undersøkt sammenhengen mellom prøvetakingstidspunkt for TSH og klassifisering av pasienter. En studie fra 2013 inkluderte 20 pasienter med subklinisk hypotyreose og 22 pasienter under behandling med levotyroksin for manifest hypotyreose. Studiedeltakerne fikk målt TSH mellom kl. 8 og 9 på morgenen, samt mellom kl. 14 og 16 på ettermiddagen. Forfatterne fant en statistisk signifikant nedgang i TSH-verdi på ettermiddagen hos begge grupper, noe som medførte at halvparten av de subklinisk hypotyreote, vurdert ut fra prøver tatt på morgenen, ble definert som eutyrote ved prøvetaking mellom kl. 14 og 16. Hos de tyroksinsubstituerte hypotyreote ble 45,5% karakterisert som underbehandlet om morgenen med en TSH-verdi på over 4, mens tilsvarende andel på ettermiddagen var kun 9% (26).

En studie publisert i 2015 med 198 friske forsøkspersoner fant klar nedgang i TSH-verdien både etter matinntak samt når man ventet til formiddagen med å ta prøven sammenliknet med fastende morgenprøver mellom kl. 7 og 8. Forfatterne konkluderer med at prøvetakingen bør standardiseres, og at referanseområdene trolig burde vært justert ut fra prøvetakingstidspunkt (27). Andre, nyere studier har funnet tilsvarende funn (28, 29), og man kan stille spørsmålstegn ved om dette kan ha konsekvenser for pasienter hvor små variasjoner i TSH anses viktige, for eksempel gravide og pasienter med subklinisk hypotyreose (27, 29). Hos pasienter med avvikende døgnrytme, for eksempel grunnet skiftarbeid, forventer man å se forskjøvet mønster av TSH-verdi gjennom døgnet (11).

Ser man på retningslinjer for diagnostikk, monitorering og prøvetaking finner man lite til ingen informasjon om når på døgnet prøve til måling av TSH bør tas, og om denne eventuelt skal tas fastende (1-4, 6). Ved gjennomgang av laboratoriehåndbøkene til seks store norske laboratorier angis ingen spesielle forholdsregler i forhold til når prøvetaking av TSH bør skje (12-17). Flere laboratorier angir at døgnvariasjoner ikke antas å ha konsekvenser for diagnostikken og oppfølgingen. Et laboratorium opplyser dog at prøvetaking bør skje før man tar dagens dose med levotyroksin, da inntak av levotyroksin reduserer TSH-verdien med omtrent 15% (12).

KONKLUSJON

Diagnose og oppfølging av hypotyreose er avhengig av TSH-målinger. Levotyroksin som monoterapi er fortsatt førstevalg ved behandling av hypotyreose, og eventuell kombinasjonsbehandling med liotyronin bør skje i samråd med endokrinolog. Bruk av svineekstrakt anbefales ikke. Pasienter med TSH-nivå mellom øvre normalområde og 10 mU/L kan vurderes behandlet etter individuell vurdering. TSH viser stor variasjon mellom individer, men varierer også hos den enkelte gjennom døgnet, og påvirkes av matinntak. Man kan ikke utelukke at dette kan ha en betydning i diagnostikk og oppfølging for enkelte pasienter, spesielt de med subklinisk hypotyreose og gravide. For å minimere den preanalytiske variasjonen bør man derfor ta prøvene etter standardiserte betingelser, fortrinnsvis på morgenen og i fastende tilstand.

Referanser

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Hypotyreose. [\(Sist endret: 2. juni 2016\)](#)
2. Ross DS. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. Version 21.0. In: UpToDate. [\(Sist oppdatert: 7. november 2017\)](#)
3. Primary hypothyroidism. In: BMJ Best practice. [\(Sist oppdatert: november 2017\)](#)
4. Åsvold BO, Nedrebø BG. Hypotyreose. Nasjonal veileder i endokrinologi 2016; 25-8.
5. Ross DS. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. Version 34.0. In: UpToDate. [\(Sist oppdatert: 13. april 2017\)](#)
6. Ross DS. Laboratory assessment of thyroid function. Version 32.0. In: UpToDate. [\(Sist oppdatert: 7. november 2017\)](#)
7. Ross DS. Treatment of primary hypothyroidism in adults. Version 26.0. In: UpToDate. [\(Sist oppdatert: 8. september 2017\)](#)
8. Jonklaas J, Bianco AC 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.
9. Okosieme O, Gilbert J et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical endocrinology* 2016; 84(6), 799-808.
10. Andersen S, Bruun NH et al. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid* 2003; 13(11), 1069-78.
11. Surks MI, Goswami G et al. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(9), 5489-96.
12. Først medisinsk laboratorium. Thyroideafunksjon. [\(Lest: 22. november 2017\)](#)
13. Oslo universitetssykehus. TSH. [\(Lest: 24. november 2017\)](#)
14. Laboratoriehåndboken til Helse Stavanger HF. TSH. [\(Lest: 24. november 2017\)](#)
15. Laboratoriehåndboken ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN). TSH. [\(Lest: 24. november 2017\)](#)
16. Analyseoversikten, Helse Bergen. [\(Lest 24. november 2017\)](#)
17. Brukerhåndbok for Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital HF. [\(Lest 24. november 2017\)](#)
18. Wartofsky, L., & Dickey, R. A. (2005). The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(9), 5483-8.
19. Biondi, B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013, 98(9); 3584-7
20. Patel YC, Alford FP et al. The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clinical Science* 1972; 43(1), 71-7.
21. Weeke J. Circadian variation of the serum thyrotropin level in normal subjects. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 1973; 31(3), 337-42.
22. Russell W, Harrison RF et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(6), 2300-6.
23. Sturgess I, Thomas SH et al. Diurnal variation in TSH and free thyroid hormones in patients on thyroxine replacement. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 674-6.
24. Persani L, Terzolo M et al. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995; 80(9), 2722-8.
25. Weeke J, Laurberg P. Diurnal TSH variations in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 43: 32-7.
26. Sviridonova MA, Fadeyev VV et al. Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocrine Research* 2013; 38(1): 24-31.
27. Mirjanic-Azaric B, Stojakovic-Jelisavac T et al. The impact of time of sample collection on the measurement of thyroid stimulating hormone values in the serum. *Clinical biochemistry* 2015; 48(18), 1347-9.

28. Mahadevan S, Sadacharan D et al. Dose Time og Sampling or Food Intake Alter Thyroid Function Test? Indian J Endocrinol Metab 2017; 21 (3): 369-72.
29. Nair R, Mahadevan S et al. Does fasting or postprandial state affect thyroid function testing? Indian journal of endocrinology and metabolism 2014; 18(5), 705.