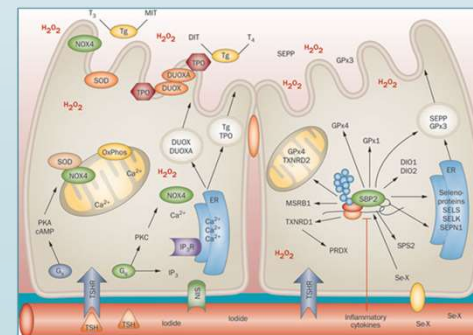
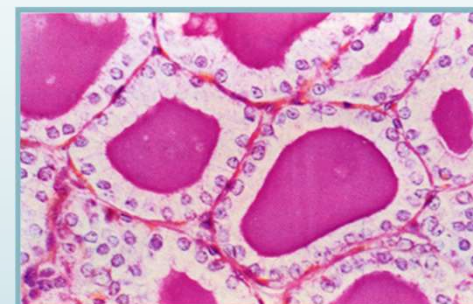
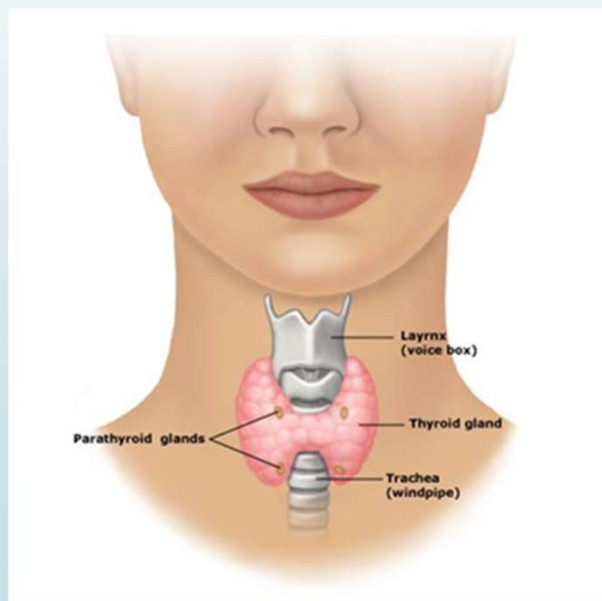
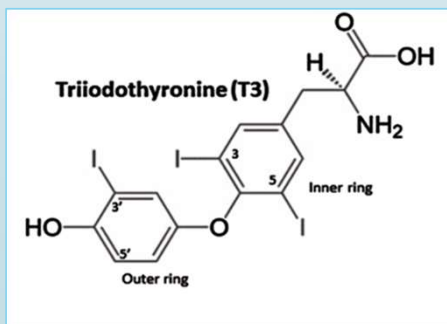
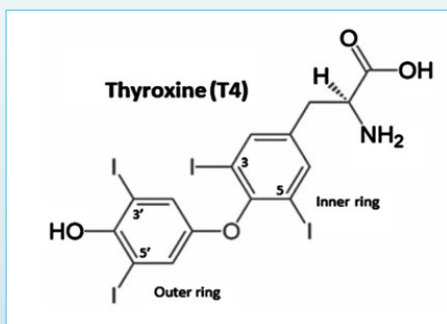


Essensielle mikronæringsstoffer for stoffskiftet

- Helhet og Individualitet • Stoffskiftehormonene T4 & T3 • Jod • Jern
- Autoimmunitet • Selen • NAC • Inositol • A- og D-vitamin



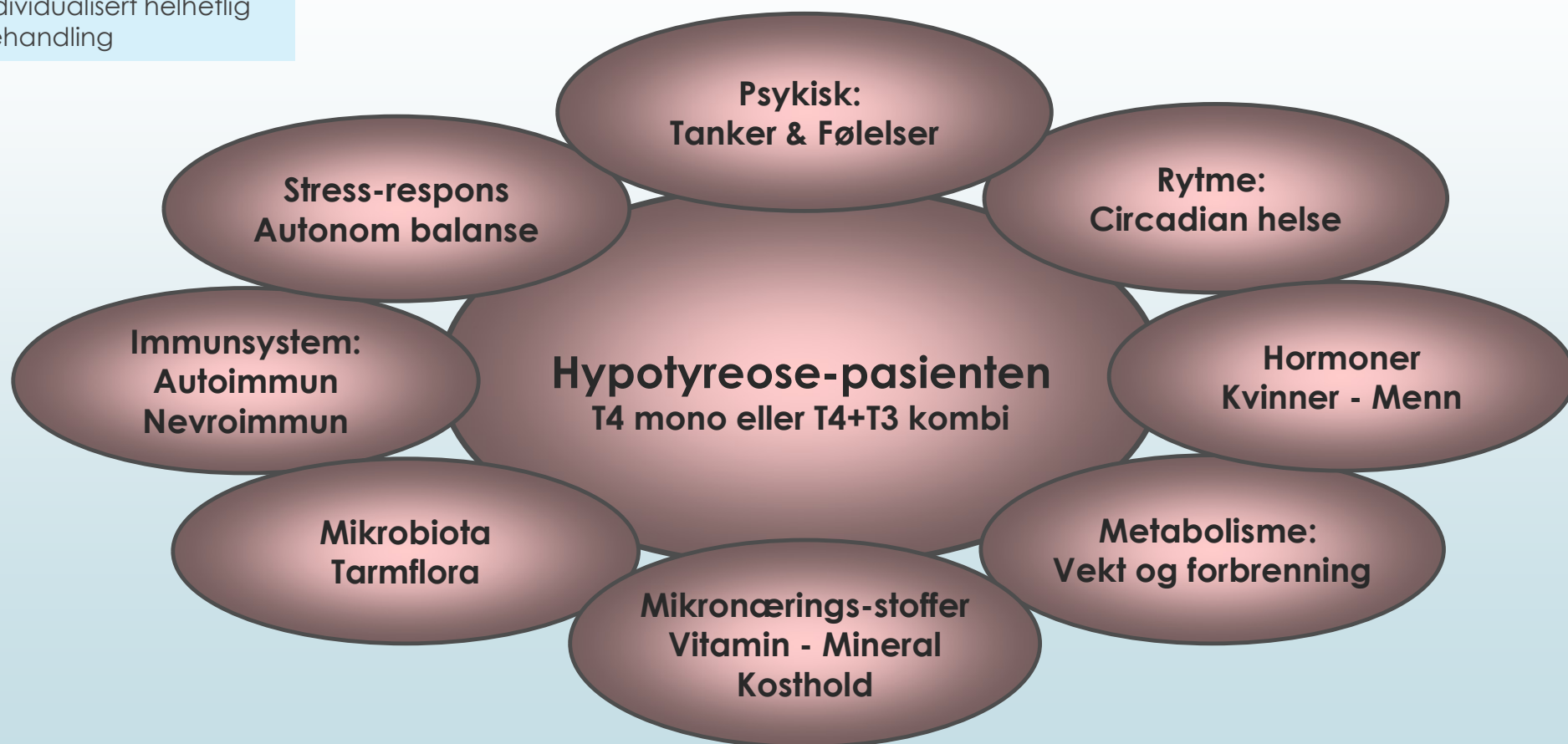
Individuelle profiler

Mange mulige årsaker til symptomer

Individualisert helhetlig behandling

Kompleks individualisert medisin:

Det helhetlige kliniske landskapet



Stoffskifte-hormonene

T4 & T3

Pre-hormonet T4 må transporteres inn i cellene og omdannes til T3, som aktiverer reseptorer i cellekjernen

- Transportører:
 - OATP1C1, MCT 8, MCT 10
 - NB: T3 inn i nevroner/hjernen
- Omdannere
 - D1 = Dejodinase 1: T4→T3
 - D2 = Dejodinase 2: T4→T3
 - D3 = Dejodinase 3: T4→rT3
 - **Selen** er kofaktor for D1 og D2
- Reseptorer
 - Mottakere for T3 i cellekjernene
 - THR α
 - THR β
 - **A-vitamin** er essensiell for THR aktivering
 - Retinoic acid – RXR (Retinoid X Reseptor)

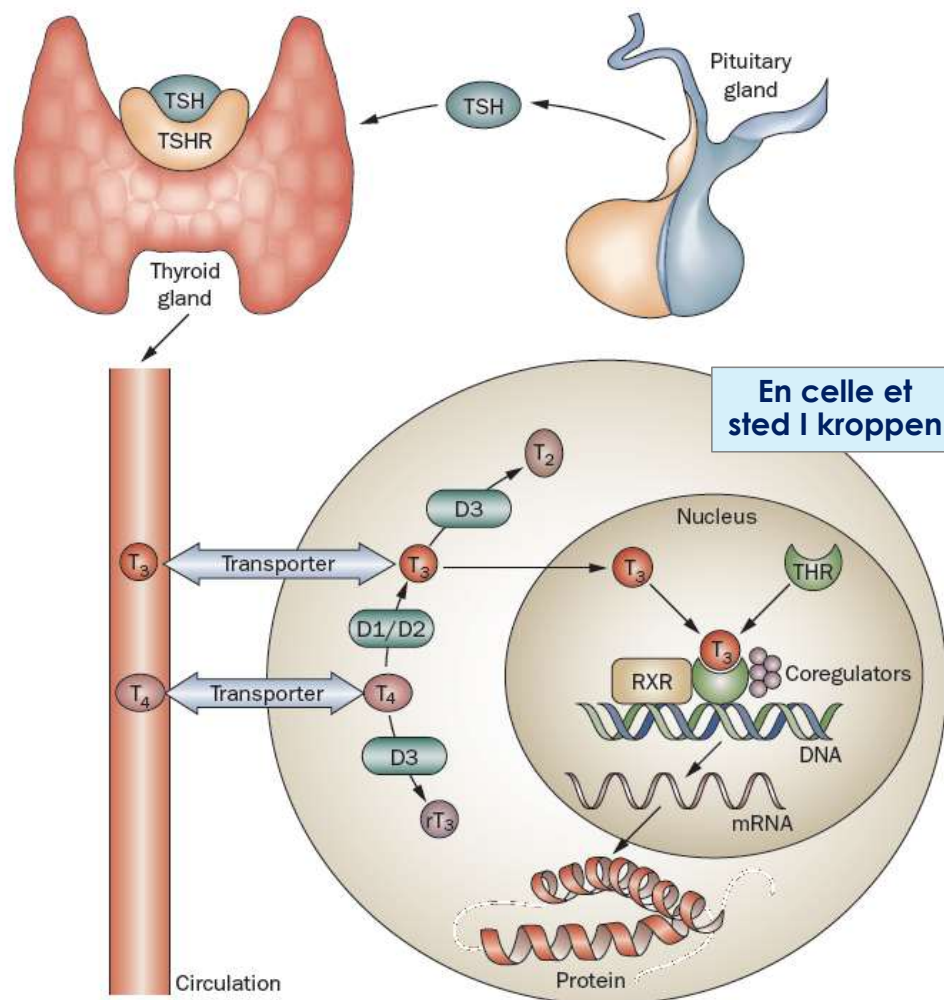


Figure 1 | The thyroid hormone pathway. Abbreviations: D1, deiodinase 1; D2, deiodinase 2; D3, deiodinase 3; rT₃, reverse T₃; RXR, retinoid X receptor; T₂, di-iodothyronine; THR, thyroid hormone receptor; TSHR, TSH receptor.

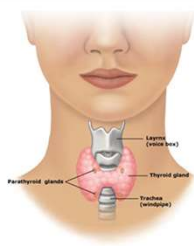
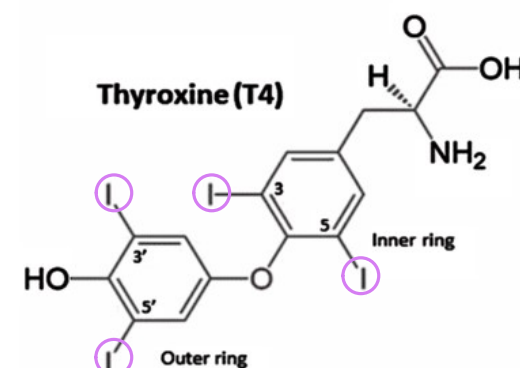
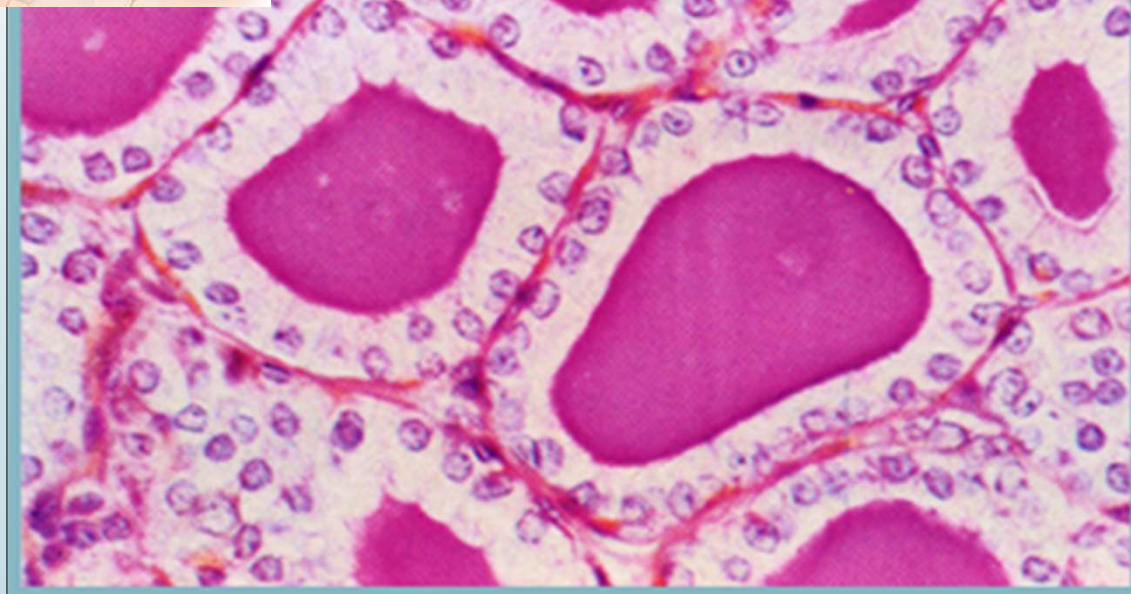


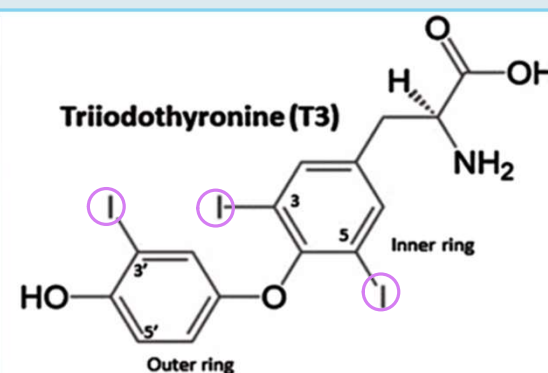
fig. fra:
Dayan, Panicker V
- 2009
Novel insights into
thyroid hormones
from the study of
common genetic
variation
*Nature Rev.
Endocrinol.* 5, 211–
218

JOD

det 'klassiske' og aller viktigste næringsstoffet for skjoldbruskkjertelen



T4



T3



Jod-mangel er vanlig!

Ikke for lite – Ikke for mye



- Anbefalt inntak
 - Minimum: 150 µg / dag
 - Optimum: 200-300 µg ?
- Mindre inntak: Thyreoidea lider, struma, knuter
 - Varme knuter – Toksisk knutestruma
- For høyt jod inntak (>1000 mcg/dag) kan være skadelig for kroppen og forstyrre stoffskiftet
 - Hypertyreote symptomer
 - Aktivisering av en latent hypertyreose
 - Økt tendens til autoimmun tyreoiditt og struma
 - Blokkering av T4/T3-produksjonen i Thyreoidea



- Kostholds kilder:
 - Havet: Saltvannsfisk, skalldyr, tang og tare er gode jod-kilder
 - Vanlig salt er beriket med litt jod
 - Du må få i deg mye salt for å dekke jod-behovet – mye salt anbefales ikke!
 - Melk og melkeprodukter er viktige jod-kilder i Norge
- Risikogrupper for lavt jod-inntak:
 - Kosthold uten fisk (spesielt hvit), sjømat, melkeprodukter, egg
 - Veganere
- Multivitamin daglig som jod-sikring
 - Jod-innhold på 150 mcg
 - Spesielt viktig for kvinner i risikogruppene for lavt jod-inntak som tenker på å bli gravide



Jod nivået for lavt hos norske gravide kvinner STORK Groruddalen - prosjektet

PS2-18-06

Iodine status in a population-based cohort study of a multiethnic pregnant women in norway

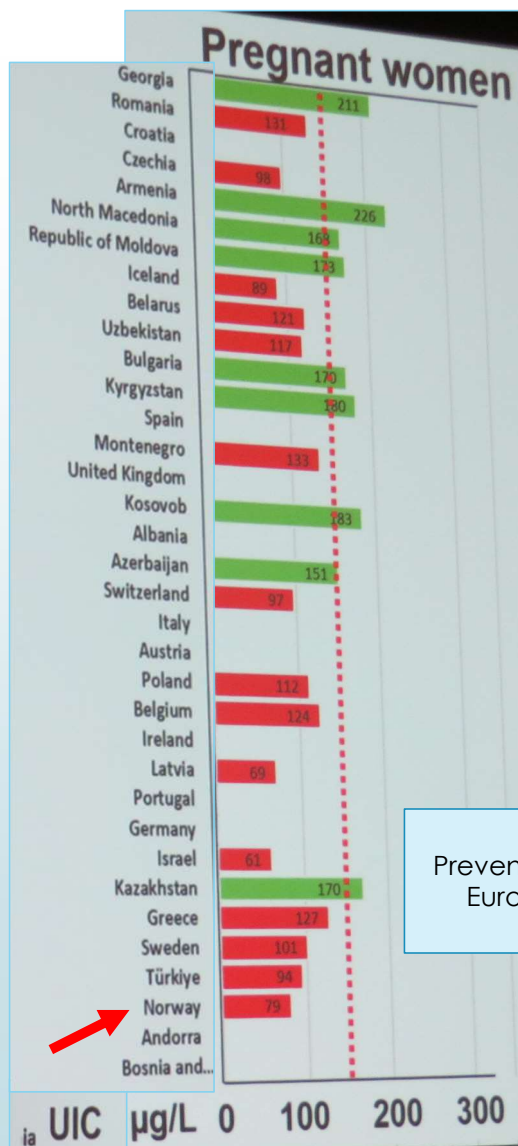
Sara Hammerstad¹, Elisabeth Qvigstad², Christine Sommer², Line Sletner³ & Anne Karen Jennum⁴

¹Oslo University Hospital, University of Oslo, Dep. of Endocrinology, Endocrinology, Oslo, Norway; ²Oslo University Hospital, University of Oslo, Norway; ³Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway; ⁴University of Oslo, Norway



Endocrine Abstracts
September 2024 Volume 101; PS2-18-06

- Gravide i Groruddalen, N=601
 - 52% med etnisk minoritets-bakgrunn
- Morgen-urin i uke 15 – Jod-måling
- Kostholds-intervju (FFQ) i uke 28
- Median urin jod-konsentrasjon (UIC) **89 µg/L**
 - Anbefalt for gravide: 150-250 µg/L
- Estimert jod inntak basert på UIC og kroppsvekt: 131 µg/dag
 - Ingen forskjeller mellom etniske grupper
 - Anbefalt for gravide 175-250 mcg
- Estimert jod-inntak basert på kostholds-intervju: 144 µg/dag
 - Lavest inntak: Kvinner fra midt-østen
 - Høyest inntak: Kvinner fra sør-øst Asia
- Viktigste kostholds-kilder
 - Meieriprodukter 31%; Fisk 29%
- Høyest T4 nivå i uke 28 hos kvinner med middels-høyt jod-inntak
- **Konklusjon: 'A large group of pregnant women present mild iodine insufficiency.'**



Lavt jod nivå hos gravide er vanlig i urovekkende mange land



Maria Andersson:
Prevention and control of iodine deficiency in the WHO
European Region: WHO/IGN report and next steps
Iodine Global Network – ETA 2024 Athen



Jod-status: NB Gravide!!!

Lav jod-status hos gravide kan påvirke utviklingen av barnets hjerne negativt

Mors T4-nivå kan bli suboptimalt

Obs: Kognitiv funksjon, IQ, økt risiko for ADHD og Autisme-spekter

Jod-mangel ikke uvanlig blant kvinner i fertil alder og gravide...



Jern og Thyreoidea



nutrients



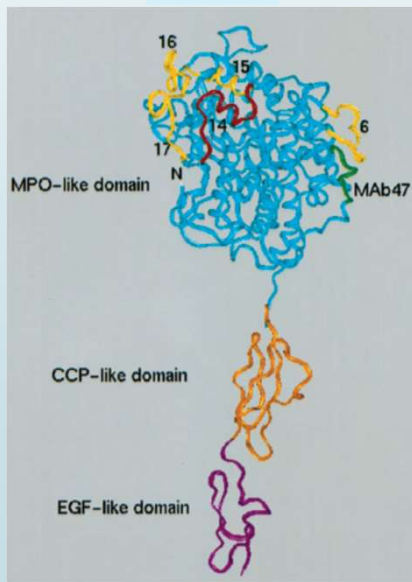
Systematic Review

Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function: A Systematic Review and Meta-Analysis

Vincenzo Garofalo ¹, Rosita A. Condorelli ^{1,*}, Rossella Cannarella ^{1,2}, Antonio Aversa ³,
Aldo E. Calogero ¹ and Sandro La Vignera ¹

Garofalo V et al - 2023
Nutrients 15, 4790

TPO



- Jern er nødvendig for TPO funksjon
 - TPO = Thyroid Peroxidase
 - Produksjon av T4 og T3 i tyrocyttene
 - TPO er et *hemeprotein*, d.v.s. inneholder jern
- Jernmangel:
 - Lavere T4 og T3 nivåer
 - Flest studier er gjort på gravide
 - Lavere T4 til T3 konvertering
 - Høyere Anti-TPO og Anti-TG nivåer
 - Jerntilskudd: Løfter stoffskiftet (vi mangler RCTs)

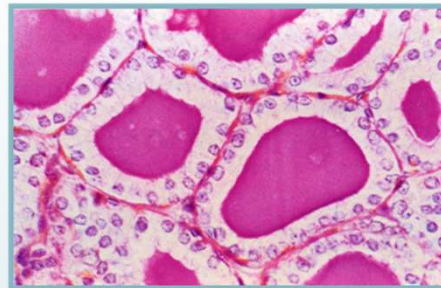
Fritt T4 & Jernmangel:

- Ten studies, including 4395 patients and 23,354 controls, evaluated serum FT4 levels.
- FT4 was significantly lower in patients than in controls, despite interstudy heterogeneity
- Mean difference: **1.18 pmol/L**;
 - 95% CI 1.43-0.94, $p < 0.000001$

Autoimmun thyreoida-sykdom

Hashimoto's tyreoiditt - Anti-TPO ↑↑↑ • Grave's sykdom – TRAS/TSI ↑↑↑

- Årsaker ikke fullt ut klarlagt
 - Komplekst samspill mellom mange forskjellige gener, miljøfaktorer og endogene faktorer
- Genetisk disposisjon
 - Gener involvert:
 - HLA-DR3; CTLA-4; PTPN22
 - TSHR, FCRL3, IL-2R α , Tg, CD40, etc
 - Hashimoto og Graves kan gå igjen i samme familie om hverandre

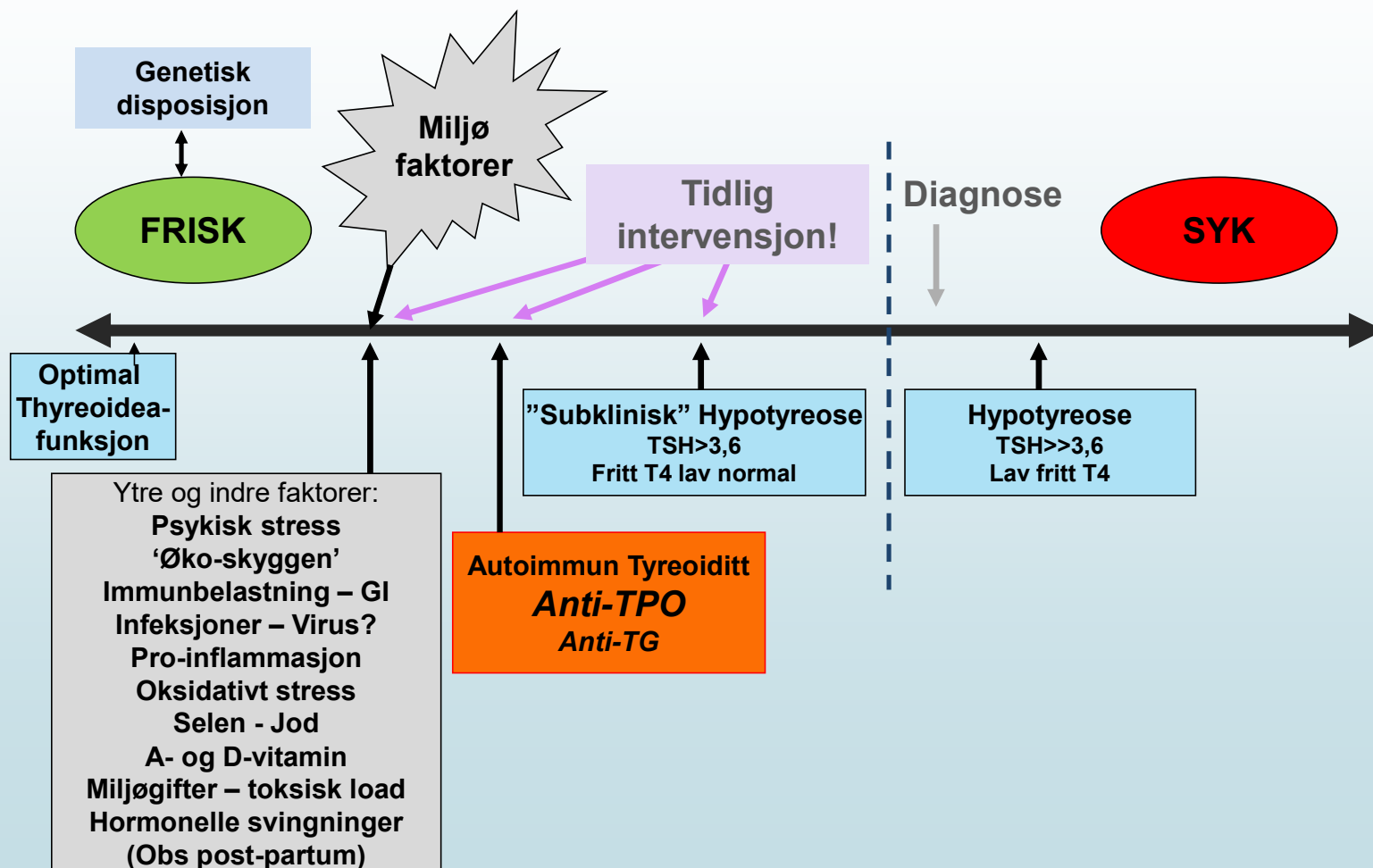


- Miljøfaktorer
 - **Hvilke faktorer er involvert hos hver enkelt pasient...??**
- Graviditet og Post-partum
- 5-10 ganger så vanlig blant kvinner
- Betennelsen kan ha vært til stede i flere år før blodprøve viser sikker hypotyreose ved Hashimoto
- Graves har som oftest en raskere start
- Betydelige individuelle variasjoner i forløp

Gener + Miljø: Gradvis utvikling av sykdom

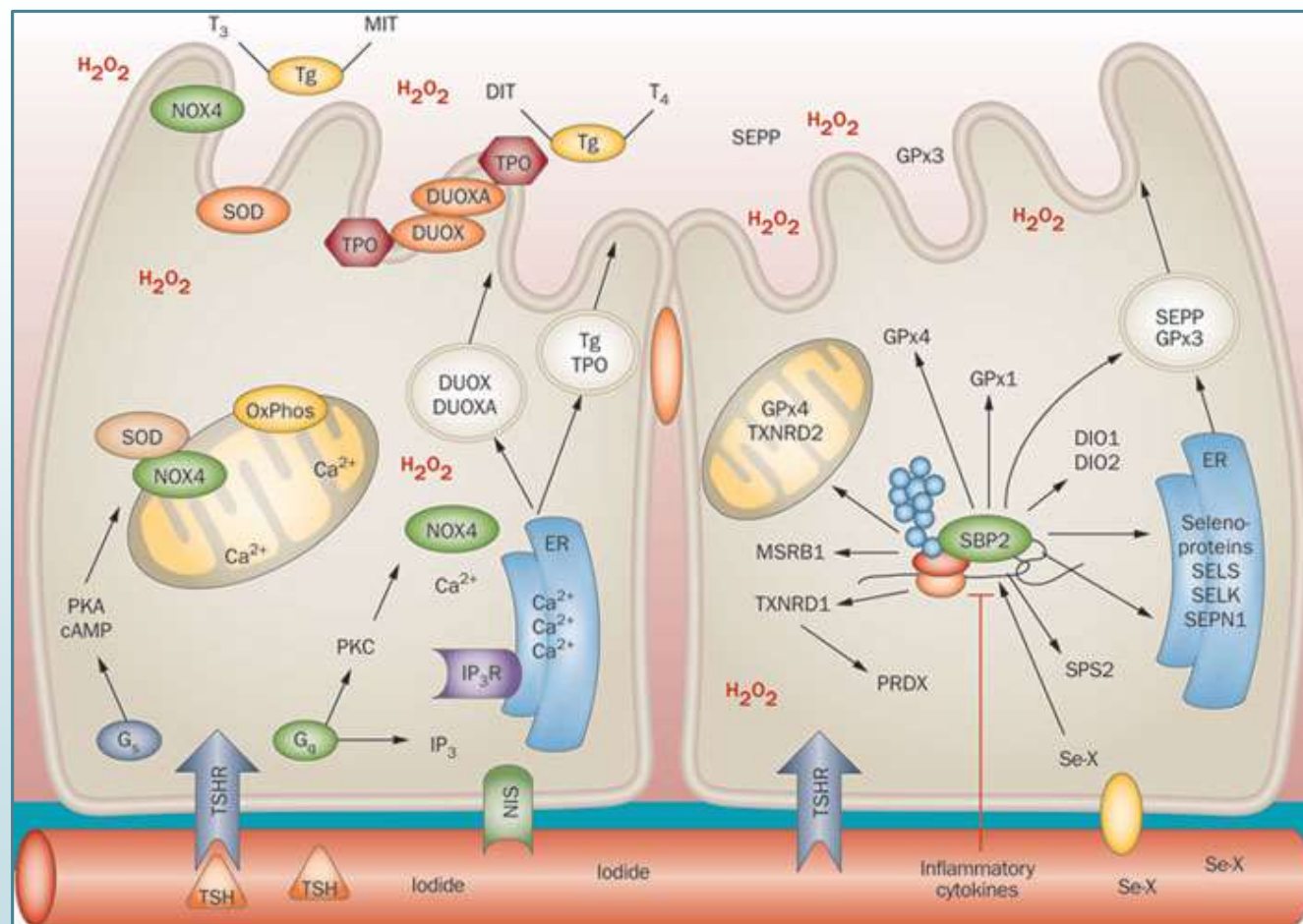
Autoimmun Tyreoiditt og Hypotyreose

Behandlingsperspektiver...



Thyreoida-cellen: Fysiologisk oksidativt stress

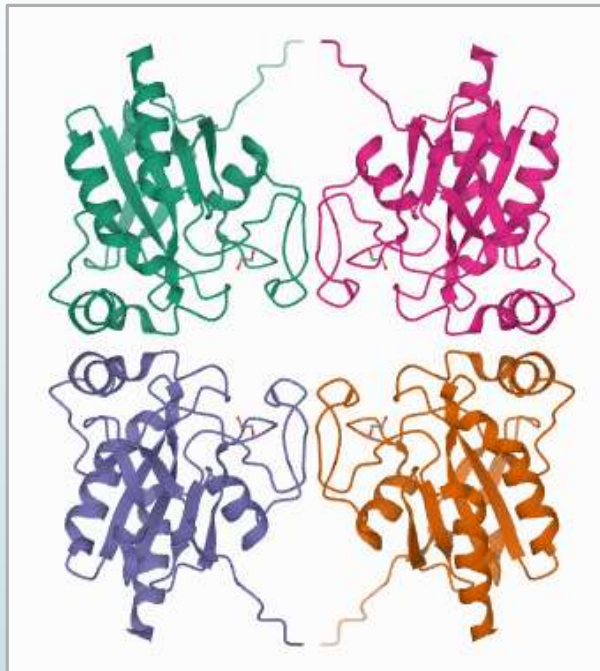
- T4 og T3 syntese i tyrocyttene → fysiologisk oksidativt stress
 - TPO-reaksjonen der jod "knagges" på thyroglobulin skaper oksidativt stress i thyreoida-cellene
 - H₂O₂ – Hydrogen peroksid
- Flere endogene antioksidant-systemer 'feier opp'
- GPx: Viktig "forsvarer" av Thyreoida: NB: Selen
- Økt oksidativt stress → Pro-inflammatorisk lokalt klima
- Trigger / opprettholder den autoimmune reaksjonen ved Hashimoto og Graves



Oksidativt stress – Inflammasjon - Immunregulering

Glutathion Peroksidase - GPx

- GPx 1-8
- Et av kroppens viktigste antioksidant – forsvars systemer
 - Reduserer lipid hydroperoksider til deres koresponderende alkohol
 - Reduserer fri hydrogen peroksid (H_2O_2) til vann
- Bremser betennelse ("cytokin-brems")
 - GPx hemmer NF-kB
- Påvirker immun-responsen
 - Th1↑ - Th2↓ - Treg↑



Tetramer

Crystal structure of human GPx5
Protein Data bank – www.rcsb.org

- Avhengig av nok selen for å virke optimalt...
 - Minst 70 mcg Selen inntak daglig
 - Serum-Se i øvre 50% (>1,2) av ref (0,6-1,8 mcmol/L)
- Aminosyrene Glutamat, Cystein og Glycin er "råstoff" for Glutathion
- N-Acetyl Cystein øker GPx
- Viktig "forsvarer" mot overdreven inflammasjon ved virusinfeksjoner

Hvorfor trenger vi selen?

➤ 25 gener i det humane genomet koder for selenoproteiner

- Inneholder aminosyren **selenocystein** på det aktive stedet (for enzym-funksjon)
 - SECIS: Selenocysteine insertion sequence
- Mange selenoproteiner er sentrale i antioksidant og anti-inflammatorisk aktivitet

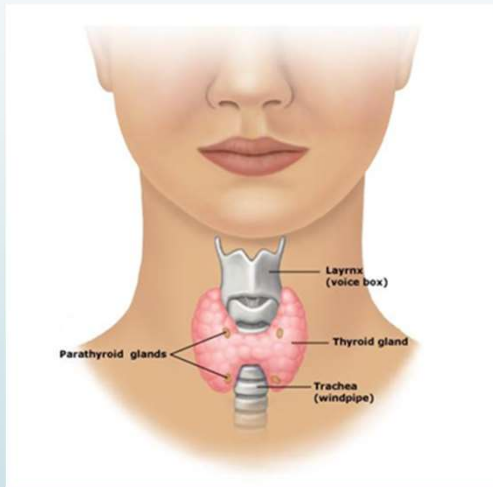
Selenoproteiner

Selenocystein på det aktive stedet på enzymet

- Glutathion Peroxidase - GPx 1-5
 - Antioksidant forsvar
 - Anti-inflammatorisk
 - Immun-regulerende
- Thioredoxin reduktase – TXNRD 1-2
 - Antioksidant-forsvar
- Dejodinase I, II og III
 - Omdanning av T4 til det aktive T3 og inaktive revers T3
 - Avgjørende for et adekvat stoffskifte i cellene
 - *Lokal fin-regulering*
- Selenoprotein P - SEPP
 - Viktigste selen transportør
- Selenoprotein K, S – Endoplasmatisk retikulum (ER)
- Selenoprotein N, W – Antioksidant forsvar
- Selenoprotein V – Kun i testiklene!



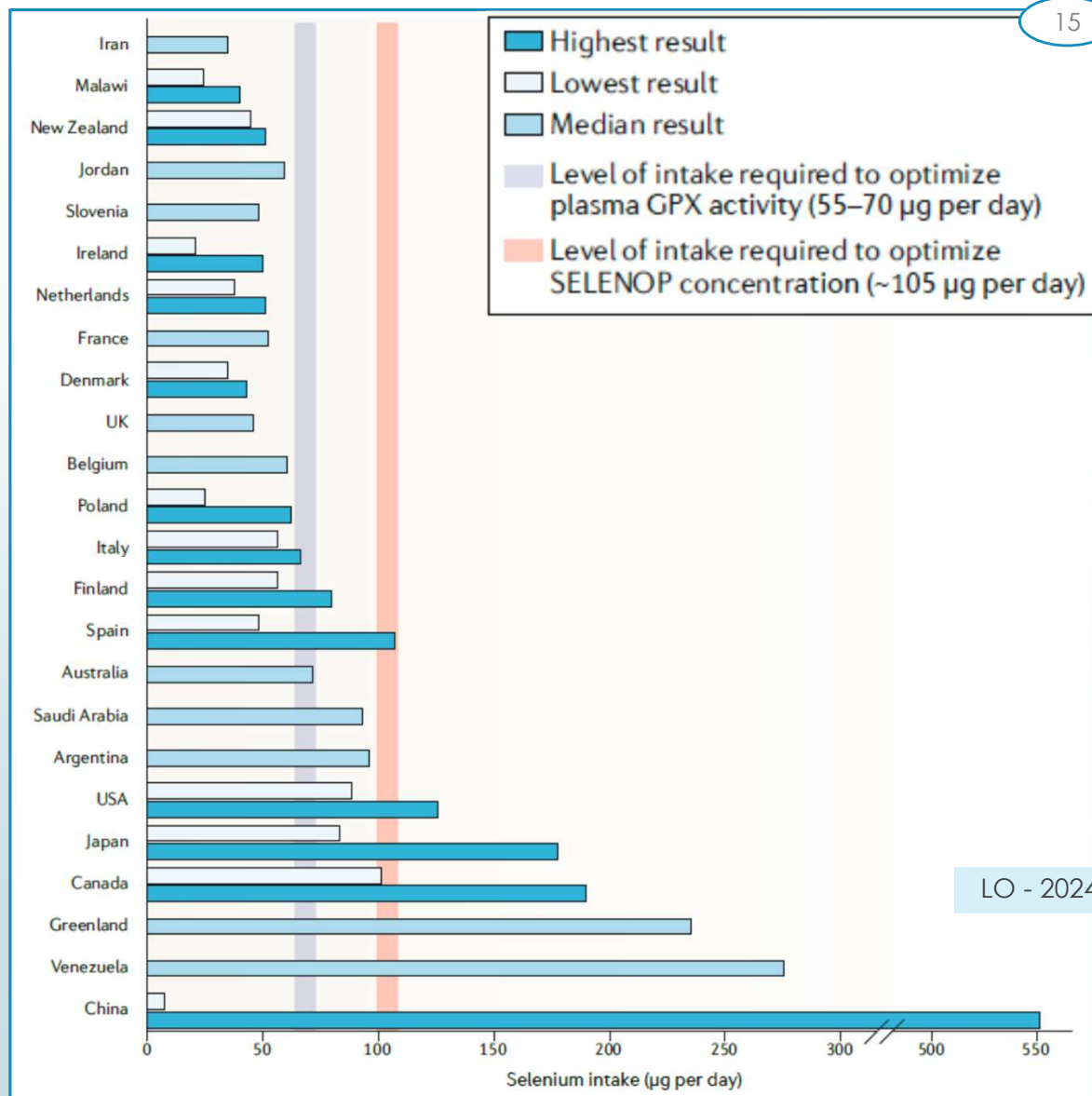
Selen & Thyreoidea



- Skjoldbruskkjertelen er blant kroppens vev med høyest seleninnhold pr masseenhet
 - Hormonelt vev / kjertler og hjernen
- Selen deltar spesielt i to viktige enzymsystemer for thyreoidea
 - GPx - Glutathion Peroxidase
 - Dejodinase I, II og III
- Det er mulig at selen-tilskudd forebygger og bremser autoimmun thyreoidea-sykdom (Hashimoto og Graves)
 - Via oppregulering av Glutathion Peroxidase
 - Antioksidant og anti-inflammatoriske effekter
- Uttalt selenmangel kan trolig nedsette dejodinase-aktivitet i flere organer i kroppen
 - Mindre effektiv aktivering av T4 til T3

Selen inntak rundt i verden

- Obs – lavt inntak i mange land i Europa
- Norge: Drøyt 60 mcg?



LO - 2024

Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians

Kristian Hillert Winther¹, Margaret Philomena Rayman², Steen Joop Bonnema¹ and Laszlo Hegedüs^{1*}

nature
REVIEWS **ENDOCRINOLOGY**

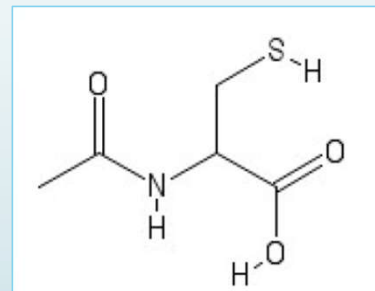
2020

Mar;16(3):165-176

N-Acetyl Cystein & Glutathion

► NAC:

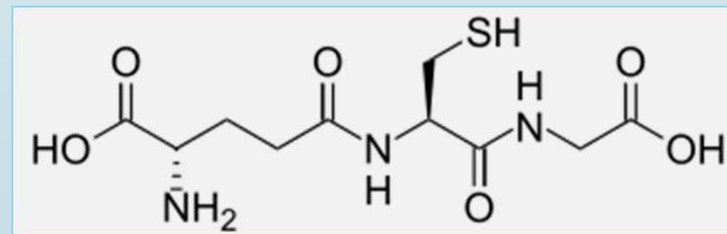
- Antioksidant - Anti-Inflammatorisk - Nevroprotektiv
- Cystein – svovelholdig aminosyre
 - Byggesten for Glutathion
- Glutathion er et tripeptid
 - Glutamat + **Cystein** + Glycin
- NAC - Klinisk bruk:
 - Slimløsende, KOLS, luftveier
 - Motgift ved akutt paracetamol-forgiftning
 - Booster opp utmattede Glutathion nivåer og redder leveren om gitt i tide
 - Nevrodegenerative sykdommer



Structure of the *N*-acetylcysteine

► Thyreoidea & NAC:

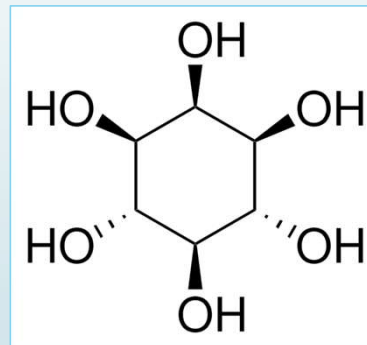
- PubMed, søkeord: 'n-acetyl cysteine' 'thyroid'
 - Filter: Clinical studies
- Kun 3 treff – kliniske studier på NTIS (nyresvikt 2, hjerteinfarkt 1)
 - NTIS = Non-Thyroidal Illness Syndrome → lav T3 & høy revers T3
 - NAC: Senker revers T3 ved NTIS



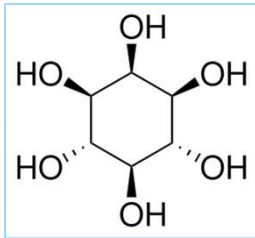
Glutathion

Myo-Inositol

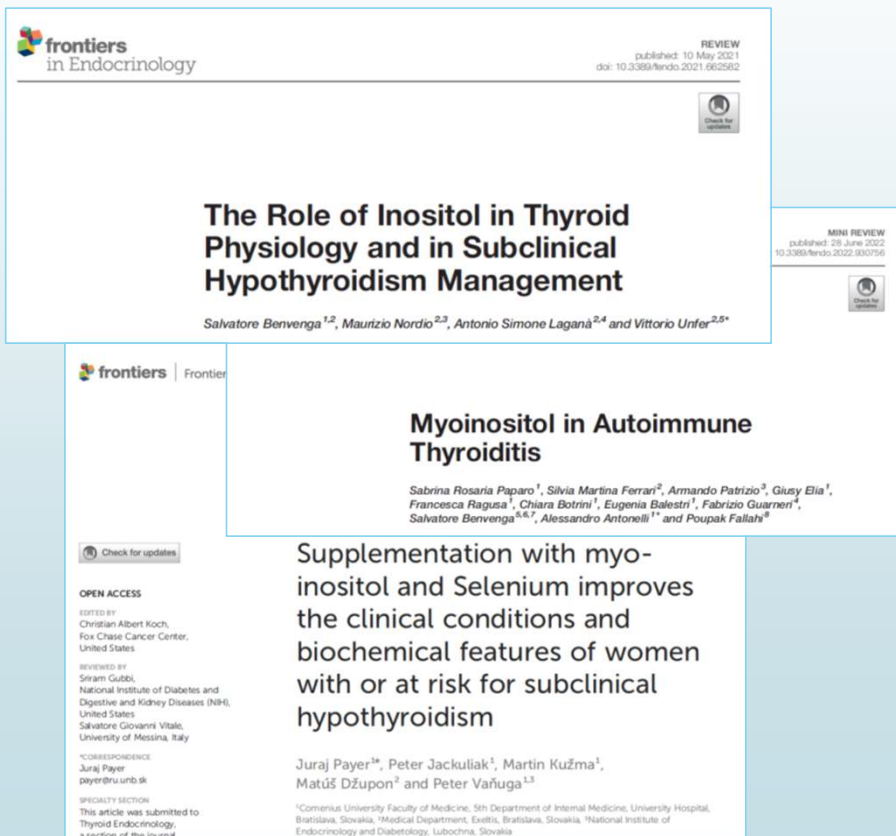
- Et sukker-alkohol (en type karbohydrat)
 - Myo-Inositol finnes overalt i biologien
- Kan lages i kroppen fra glukose
 - Tidligere kalt Vitamin B8
 - Nyrene produserer ca 2 gram daglig
 - Også andre vev kan danne Myo-Inositol
- Finnes i maten i forskjellige former
 - Inositol: Fukt, spesielt appelsin og kantalupe
 - Phytin syre (IP6): I mange planter, spesielt fullkorn (bran), bønner og frø
 - Ikke tilgjengelig for kroppen så lenge du ikke er en drøvtygger
 - Kan binde opp mineraler og hemme opptaket av disse
 - Fosfolipider, Lecithin: Gir bio-tilgjengelig Inositol. Eggeplomme, fet fisk, nøtter, soya, etc



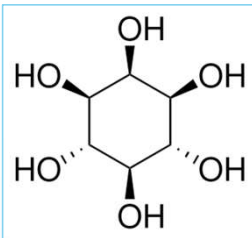
- En rekke viktige funksjoner i kroppen
 - Membraner og strukturelle lipider: Phosphatidylinositol phosphate (PIP)
 - Strukturell basis for en rekke secondary messengers i eukaryote celler
 - Medierer og modulerer celle responser til en rekke hormoner (**TSH**, FSH, LH, Insulin) og nevrotransmittere
- Høyest konsentrasjon i hjernen
- Lovende kliniske resultater ved bl.a. PCOS, subklinisk hypotyreose, og autoimmun thyreoidea sykdom
- Bedrer Insulin-sensitivitet



Myo-Inositol & Thyreoidea



- Myo-Inositol har spesifikke roller i Thyreoidea og produksjonen av T4&T3
- Regulerer jod organifisering og thyreoidea hormon biosyntese via balansering av hydrogen peroksid (H₂O₂) i thyreoidea-cellene.
- Inositol (som IP₃) deltar som sekundær bibringer for TSH signalet inne i thyreoidea-cellene
 - Membran Myo-Inositol som reservoar
- For lavt tilgjengelig nivå av myo-Inositol kan resultere i lavere stoffskifte – høyere TSH
- Stoffskiftet bedret seg - TSH nivået ble redusert - hos pasienter med subklinisk hypotyreose (med og uten autoimmun tyreoiditt) med tilskudd av Inositol (600 mg) og Selen (83 mcg) over 6 mnd
- Anti-TPO nivået også redusert med Myo-Inositol + Selen



Myo-Inositol + Selen

'sammen er vi sterke' ved subklinisk hypotyreose og AIT

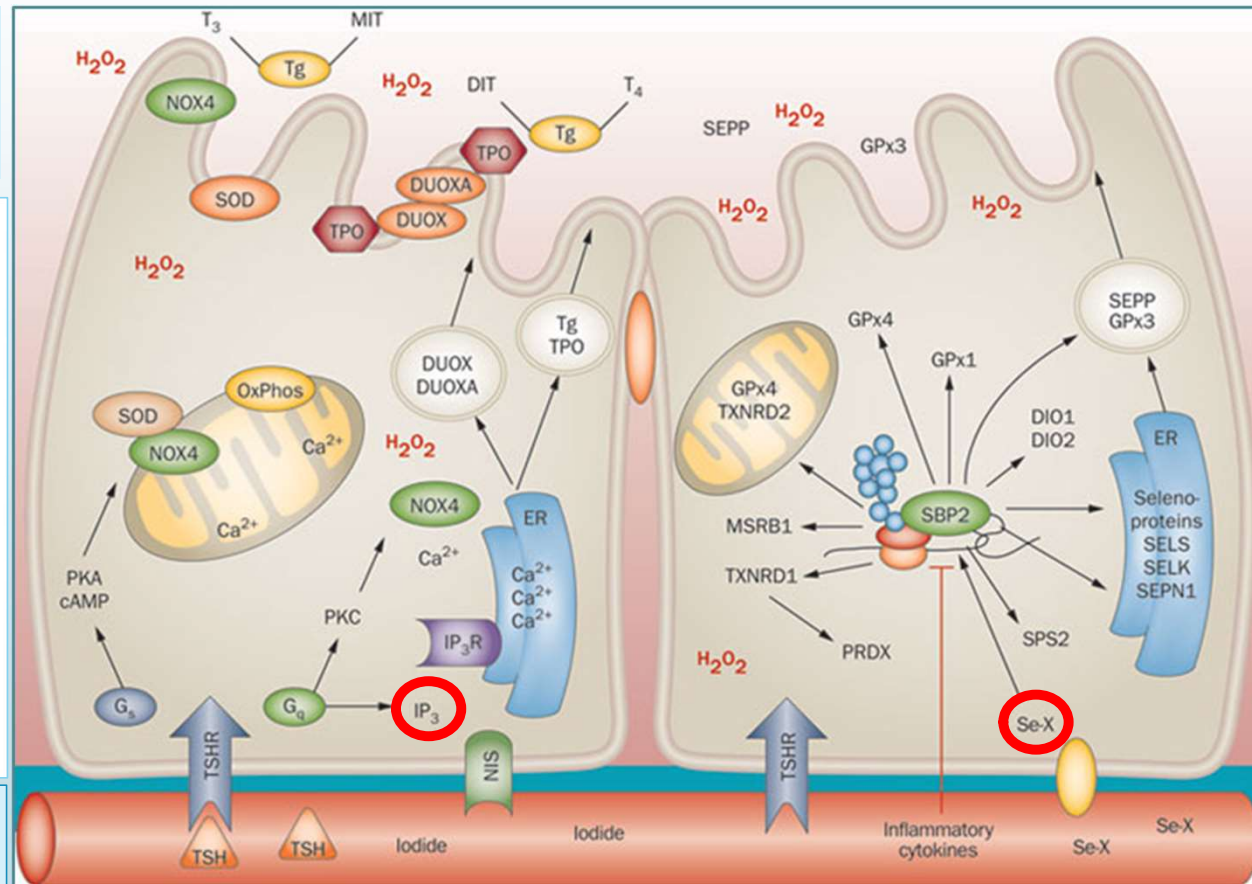
- Myo-Inositol: kilde til IP3
- IP3 = Inositol Trifosfat
- IP3R = IP3 reseptor

TABLE 1 | Effects of inositol on thyroid functionality.

INOSITOL IN THYROID

Physiology	<ul style="list-style-type: none"> • Precursor of Inositol triphosphates (IP3), second messenger of thyroid-stimulating hormone (TSH) • Modulation the phospholipase C (PLC)-dependent inositol phosphate Ca^{2+}/diacylglycerol (DAG) pathway • Modulation the Ca^{2+} release from the endoplasmic reticulum, which is necessary for the activation of DUOX/DUOXA2 system and the synthesis of H_2O_2
Pathology	<ul style="list-style-type: none"> • Thyrocytes actively accumulate MYO with increasing TSH levels • MYO demand is higher in hypothyroid patients than in healthy subjects
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Decline of TSH in subclinical hypothyroidism patients • Decline TPOAb and TgAb in autoimmune thyroiditis • Decline expression of cytokines CXCL10, CCL2 and CXCL9 • Reduction of diameter and number of mixed thyroid nodules

Benvenega S et al: The role of Inositol in Thyroid physiology and in Subclinical Hypothyroidism management.
Front Endocrinol 2021 May 10:12:662582



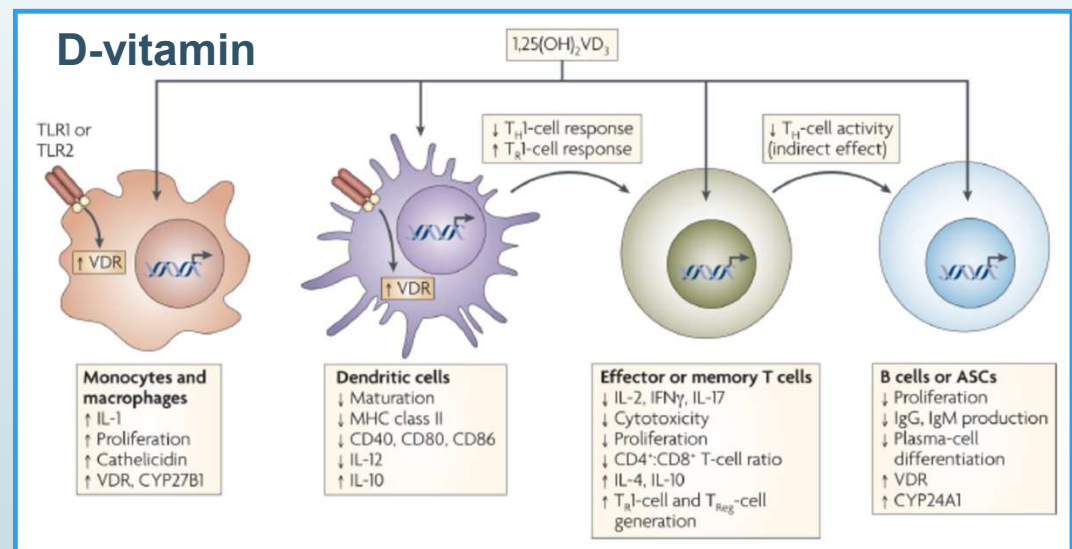
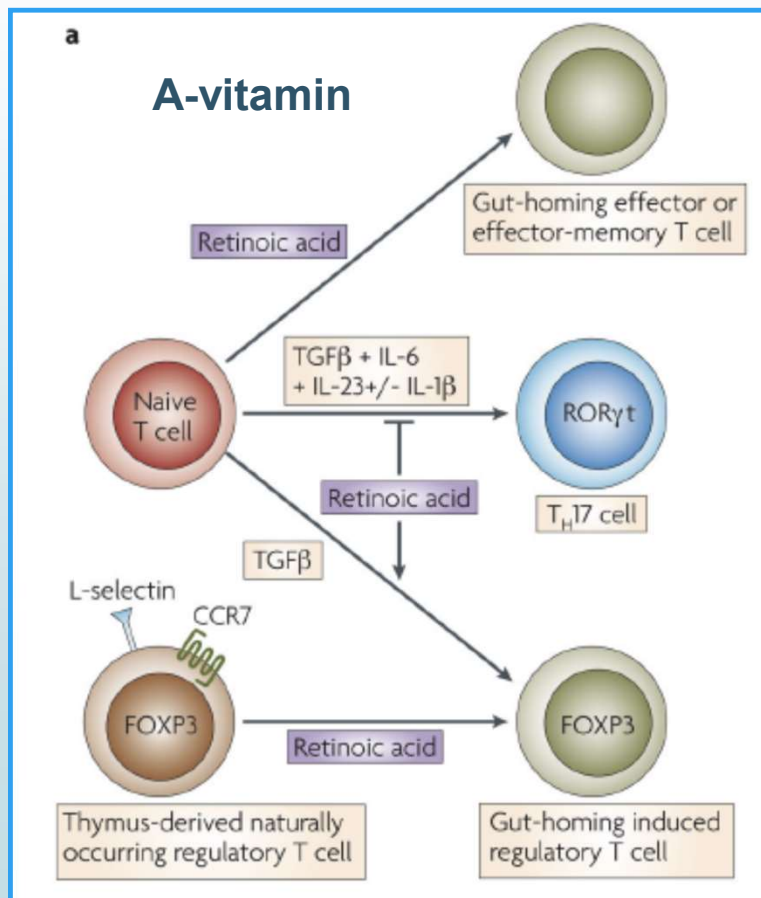
A-vitamin & D-vitamin

Sentrale for immun-regulering

► Potensielt nyttige ved autoimmun sykdom

- Treg aktivitet ↑
- Th17 aktivitet ↓

Obs pasienter med suboptimale nivåer



Mora JR et al – 2008

Vitamin effects on the immune system:
vitamins A and D take centre stage
Nature Reviews Immunology 8(9); 685-698

