



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Is thyroid status a common denominator of age-related disease?

Vliet, N.A. van

Citation

Vliet, N. A. van. (2023, January 25). *Is thyroid status a common denominator of age-related disease?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3512954>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3512954>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



CHAPTER 11

Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

PhD Portfolio

Curriculum Vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Achtergrond

Wereldwijd neemt de levensverwachting toe. Hierdoor bereiken steeds meer mensen een hoge leeftijd, en doordat er tegelijkertijd relatief minder kinderen worden geboren ontstaat vergrijzing. Hoewel het gezegde luidt “ouderdom komt met gebreken”, zijn er opvallend grote verschillen tussen mensen in de gebreken waar zij mee te maken krijgen en de leeftijd waarop deze ontstaan. In **Hoofdstuk 2** brengen we het idee naar voren dat de capaciteit van het lichaam voor onderhoud en schadeherstel wellicht een rol speelt bij het ontwikkelen van ouderdomsgerelateerde ziekten. In dit hoofdstuk stellen we ook manieren voor waarop dat onderhoud en die schade zouden kunnen worden gemeten voor de botten, het kraakbeen, de spieren en de hersenen.

De werking van de schildklier

De daaropvolgende hoofdstukken van dit proefschrift zijn gericht op het ontrafelen van de rol van schildklierhormonen bij het ontstaan van ouderdomsgerelateerde ziekten. De schildklier is een klein orgaan in de hals dat schildklierhormonen produceert. Schildklierhormonen stimuleren de stofwisseling en de rijping van nieuwe cellen (de bouwstenen van het lichaam) door het hele lichaam. De schildklier bepaalt niet zelf hoe veel schildklierhormonen nodig zijn, hiervoor worden signaalstoffen gestuurd vanuit de hersenen. In de hersenen stemmen de hypothalamus en de hypofyse de aansturing van de schildklier af op de hoeveelheid schildklierhormonen in het bloed en op andere signalen, zoals onder andere stress en de voedingstoestand.¹ De signaalstof van de hypofyse naar de schildklier kunnen we meten in het bloed, en heet schildklierstimulerend hormoon (thyroid-stimulating hormone; TSH). De schildklier reageert hier normaal gesproken op door inactief schildklierhormoon (thyroxine; T4) en een klein beetje actief schildklierhormoon (triiodothyronine; T3) uit te scheiden. De meeste organen in het lichaam bevatten speciale enzymen (deiodasen), hiermee wordt inactief T4 naar actief T3 omgezet wanneer ze dat nodig hebben. Samen houden de schildklier en de hypofyse de hoeveelheid schildklierhormonen in het bloed in evenwicht. Hoe goed dit samenspel werkt, kan worden bepaald door het meten van de waarden van het TSH en de T4 in het bloed. Als deze uit balans raken hebben we het over een schildklierziekte: hypothyreoïdie als de schildklier te traag werkt waarbij het TSH te hoog is en de T4 te laag, hyperthyreoïdie als de schildklier te hard werkt waarbij het TSH te laag is en de T4 te hoog. Met name bij oudere mensen komt subklinische hypothyreoïdie vaak voor waarbij het TSH te hoog is maar de T4 normaal, het lijkt dan alsof de schildklier meer stimulatie nodig heeft of minder kan produceren dan de hersenen nastreven. Subklinische hyperthyreoïdie waarbij het TSH te laag is maar de T4 normaal komt minder vaak voor. Er is veel verschil tussen mensen hoe de schildklierhormonen

zijn afgesteld, sommige mensen hebben van nature een wat trager afgestelde schildklier dan anderen. Hierbij speelt onder andere genetica een rol. Daarnaast hebben omgevingsfactoren ook een grote invloed, waardoor ook binnen een persoon de schildklierhormoonwaardes de ene keer wat hoger kunnen zijn dan de andere keer.²

Schildklierhormonen en ouderdomsgerelateerde ziekten

In **Hoofdstuk 3** en **4** hebben we bij groepen oudere mensen onderzocht of de schildklierhormoonwaardes in het bloed een verband hadden met hun kans op overlijden en met hun geheugen. In **Hoofdstuk 3** zagen we dat 90-plussers die meer actief schildklierhormoon (T3) in hun bloed hadden gemiddeld langer leefden dan 90-plussers met lagere T3 gehalten in hun bloed. Dit zagen we zowel bij 90-plussers uit families waar veel familieleden een hoge leeftijd bereiken als bij 90-plussers uit normale families. Daarmee lijkt een hoger T3 gehalte een voorspeller van relatief langer leven op zeer hoge leeftijd. In **Hoofdstuk 4** hebben we in verschillende groepen oudere mensen van over de hele wereld onderzocht of afwijkende schildklierhormoonwaardes in het bloed samengaan met meer geheugenproblemen. In grote groepen mensen met mild afwijkende schildklierwaardes, passend bij subklinische hypothyreoïdie en subklinische hyperthyreoïdie, hebben we geen verband gevonden met een groter risico op geheugenproblemen of op het ontwikkelen van dementie in vergelijking met mensen zonder afwijkende schildklierwaardes. Voor de mensen met schildklierziekten, waarbij beide metingen van de schildklierfunctie (TSH en T4) afweken, konden we geen uitspraken doen, doordat deze groepen te klein waren.

In **Hoofdstuk 5, 6** en **7** hebben we het verband onderzocht tussen de genetische afstelling van schildklierhormoonwaardes en botontkalking (osteoporose, lage botdichtheid), bloedarmoede (anemie, laag gehalte van rode bloedcellen) en suikerziekte (diabetes mellitus). In **Hoofdstuk 5** vonden we in een grote groep Europeanen dat de genetisch bepaalde afstelling van de schildklierhormoonwaardes geen relatie had met de dichtheid van de botten; daarmee lijkt de variatie die van nature optreedt in de schildklierhormoonwaardes geen risico te vormen voor verlies van kracht van de botten. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we de rol van schildklierhormonen bij het ontstaan van anemie. In Britse proefpersonen van middelbare leeftijd vonden we dat mensen met een schildklierziekte vaker anemie hadden dan mensen zonder schildklierziekte. We zagen echter geen verband tussen genetische afstelling van de schildklierhormonen en het risico op anemie. Het lijkt erop dat de verstoring in schildklierhormoonwaardes die ontstaat bij schildklierziekten het risico op anemie vergroot, maar het kan ook zijn dat mensen met schildklierziekten kwetsbaarder zijn dan mensen zonder schildklierziekten voor andere oorzaken van anemie. In **Hoofdstuk 7** hebben we de ingewikkelde wisselwerking onderzocht tussen

schildklierhormonen, overgewicht en diabetes mellitus. In het algemeen was er geen verband tussen de genetische afstelling van schildklierhormonen en risico op diabetes mellitus. Mogelijk hebben mensen die op basis van hun genetica een iets hoger afgesteld TSH hebben een lager risico op diabetes mellitus, maar dit vonden we alleen in mensen met een genetisch laag risico op overgewicht en niet in mensen met een hoger risico op overgewicht. Wat dit betekent moet nog verder worden onderzocht.

In **Hoofdstuk 8** en **9** hebben we het verband tussen genetisch bepaalde schildklierhormoonwaardes en het risico op hart- en vaatziekten onderzocht. In **Hoofdstuk 8** vonden we in een grote groep mensen uit Europa, de VS en Azië geen verband tussen genetische afstelling van schildklierhormonen en het risico op ziekten van de kransslagaders om het hart (coronaire hartziekte). In **Hoofdstuk 9** hebben we dit opnieuw en uitgebreider onderzocht, dat kon mede doordat er een groter aantal genen van invloed op de schildklierwaarden waren ontdekt. In dit hoofdstuk zagen we dat in een grote groep Europeanen een langzamer afgesteld schildkliersysteem samengaat met een specifiek vetstofwisselingspatroon. Dit specifieke patroon van verschillende vetten in het bloed wordt vaker gezien bij mensen die coronaire hartziekten ontwikkelen. Hierbij passend vonden we dat mensen met een genetisch relatief langzamer afgesteld schildkliersysteem een iets hoger risico hadden op coronaire hartziekte, maar het risico was niet veel groter dan voor mensen met een relatief sneller afgesteld schildkliersysteem. Op groepsniveau is dit verschil in risico verwaarloosbaar.

Toekomstperspectieven

Wat betekent dit alles voor de toekomst? Op basis van de onderzoeken die in dit proefschrift zijn beschreven lijken schildklierhormonen geen grote rol te spelen bij ouderdomsgerelateerde ziekten van het brein, de botten, het bloed, diabetes mellitus en coronaire hartziekten. Bovendien zijn er in de tussentijd twee grote studies uitgevoerd om te testen of oudere mensen met subklinische hypothyreodie baat hadden bij inname van extra schildklierhormoon in pilvorm (levothyroxine) ten opzichte van een placebo.^{3,4} Uit beide studies bleek dat het niet uitmaakte of deelnemers levothyroxine of placebo kregen; waaruit men kan concluderen dat bij deze patiëntengroep levothyroxine niet helpt.^{5,6} De richtlijnen zijn nu ook veranderd: als bij een ouder persoon subklinische hypothyreoidie wordt geconstateerd, wordt nu alleen nog in uitzonderlijke gevallen gestart met behandeling.⁷ Er zijn heel veel oudere mensen die levothyroxine gebruiken, waarvan een deel zal zijn gestart op basis van subklinische hypothyreodie in het verleden. De volgende stap is om te onderzoeken of deze mensen veilig kunnen stoppen met hun behandeling. Daarnaast is het goed om opnieuw te overwegen hoe we screening voor schildklierziekten moeten uitvoeren; met de huidige

screeningsmethode wordt veel subklinische hypothyreoïdie aangetoond welke we vervolgens niet behandelen. Extra onderzoek zou moeten worden uitgevoerd om de veiligheid en kosteneffectiviteit te beoordelen van screening op basis van schildklierhormoon T4 in plaats van het aansturende TSH. Aan de andere kant valt er voor de mensen die behandeling van hypothyreoïdie nodig hebben mogelijk ook nog verbetering te behalen. Veel patiënten met hypothyreoïdie zijn ontevreden met hun behandeling en hebben een lagere kwaliteit van leven dan mensen zonder schildklierziekte.⁸ In levothyroxine zit alleen het inactieve schildklierhormoon T4, wat in het lichaam moet worden omgezet naar actief schildklierhormoon T3. Mogelijk hebben de mensen die niet goed reageren op levothyroxine baat bij een combinatie van T4 en T3 medicatie. Gedegen onderzoek hiernaar kan mogelijk een grote groep patiënten meer kwaliteit van leven bieden. Op de langere termijn kan onderzoek wat nu nog verder van klinische praktijk af staat, mogelijk ook bijdragen aan betere patiëntenzorg. Wellicht kunnen schildklierwaarden in de toekomst gebruikt worden ter ondersteuning van gepersonaliseerde behandelplannen. Met steeds meer kwetsbare oudere patiënten moet steeds vaker een afweging worden gemaakt tussen de voor- en nadelen van behandeling. Die voor- en nadelen vooraf voorspellen is erg moeilijk; daarvoor worden steeds meer screeningsinstrumenten ontwikkeld die zijn toegespitst op verschillende situaties. Of schildklierwaarden hierin een toegevoegde waarde kunnen hebben, zal moeten blijken uit vervolgonderzoek. In de verre toekomst gaan we naast gepersonaliseerde behandelplannen misschien ook toe naar behandelingen gericht op bepaalde soorten cellen of zelfs specifieke cellen in bepaalde fasen. Met nieuwe technieken als mRNA vaccinaties en het maken van weefsel-specifieke peptiden komen ook nieuwe behandelmogelijkheden. Vrij speculerend zouden in de toekomst schildklierhormoonremmers gericht op specifieke stamcellen in de hersenen en het ruggenmerg mogelijk kunnen bijdragen aan de behandeling van Multiple Sclerose of schildklierhormoonversterkers gericht op kankercellen kunnen bijdragen aan remming van tumorgroei.

Concluderend lijkt het onwaarschijnlijk dat het aanpassen van schildklierhormonen in het bloed het verouderingsproces en ontstaan van ouderdomsgerelateerde ziekten zal remmen. Desalniettemin zijn er nog veel vragen te onderzoeken rondom schildklierhormonen en ouderen.

REFERENTIES

1. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, et al. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev.* Aug 1 2019;40(4):1000-1047. doi:10.1210/er.2018-00275
2. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:619568. doi:10.3389/fendo.2021.619568
3. Stott DJ, Gussekloo J, Kearney PM, et al. Study protocol; Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism - a randomised placebo controlled Trial (TRUST). *BMC Endocr Disord.* Feb 3 2017;17(1):6. doi:10.1186/s12902-017-0156-8
4. Du Puy RS, Postmus I, Stott DJ, et al. Study protocol: a randomised controlled trial on the clinical effects of levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism in people aged 80 years and over. *BMC Endocr Disord.* Sep 19 2018;18(1):67. doi:10.1186/s12902-018-0285-8
5. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine.* Jun 29 2017;376(26):2534-2544. doi:10.1056/NEJMoa1603825
6. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, et al. Association Between Levothyroxine Treatment and Thyroid-Related Symptoms Among Adults Aged 80 Years and Older With Subclinical Hypothyroidism. *Jama.* Nov 26 2019;322(20):1977-1986. doi:10.1001/jama.2019.17274
7. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *Bmj.* May 14 2019;365:l2006. doi:10.1136/bmj.l2006
8. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perros P. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol.* Jan 18 2022;doi:10.1038/s41574-021-00625-8