

Prevalens av hypothyreose og hyperthyreose i Nord-Trøndelag



Tema:
Thyreoida

Bakgrunn. I Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) ble prevalensen av tidligere påvist thyreoidesykdom kartlagt ved hjelp av spørreskjema, og prevalens av uoppdaget hypo- og hyperthyreose ved måling av thyreoidafunksjonsparametere (TSH, FT₄ og anti-TPO).

Resultater. 8,9 % av kvinnene og 1,8 % av mennene hadde tidligere fått påvist thyreoidesykdom. Av disse hadde henholdsvis 4,8 % og 0,9 % fått påvist hypothyreose og 2,5 % og 0,6 % hyperthyreose. Hos personer uten tidligere påvist thyreoidesykdom ble positivt antistoff mot thyreoidas peroksidase (anti-TPO) funnet hos 13,9 % av kvinnene og 2,8 % av mennene. Tyreotropin (TSH)-nivået var klart høyere hos dem som samtidig hadde positivt antistoff mot thyreoidas peroksidase (anti-TPO). Median og 2,5–97,5-percentilene for TSH (mIE/l) var hos kvinner 1,8 og 0,49–5,7 og hos menn 1,5 og 0,56–4,6. 97,5-percentilene var henholdsvis 3,6 og 3,4 når personer med positiv anti-TPO ble ekskludert. Prevalensen av sannsynlig biokjemisk hypothyreose (TSH \geq 10 mIE/l) var 0,9 % hos kvinner og 0,4 % hos menn; lett forhøyet TSH-nivå (4,1–9,9 mIE/l) henholdsvis 5,1 % og 3,7 % og suppressert TSH-nivå (\leq 0,05 mIE/l) 0,5 % og 0,2 %. Omkring 85 % av både kvinner og menn med TSH \geq 10 mIE/l hadde positiv anti-TPO.

Fortolkning. Til tross for høy prevalens av diagnostisert og behandlet thyreoidesykdom hadde et betydelig antall personer udiagnostisert thyreoidafunksjonsforstyrrelser og positive verdier for thyreoidaantistoff.

Thyreoidesykdommer og thyreoidafunksjonsforstyrrelser rammer en ikke ubetydelig del av befolkningen (1–3) og har i løpet av de siste tiårene fått stor oppmerksomhet. Men både hyppigheten og mønsteret av funksjonsforstyrrelse varierer fra land til land og er bl.a. avhengig av jodinntaket (4–6). Norge skiller seg fra en rekke land i Europa ved at vi ikke har jodmangel (7, 8).

Trine Bjørø*

trine.bjoro@ioks.uio.no
Hormonlaboratoriet
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Jostein Holmen

Øystein Krüger
Kristian Midthjell
HUNT Forskningscenter
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7650 Verdal

Kristin Hunstad

Stjørdal legesenter
7500 Stjørdal

Thomas Schreiner*

Medisinsk poliklinikk

Liv Sandnes

Hormonlaboratoriet
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Henrik Brochmann

Postboks 175
7970 Kolverid

* Nåværende adresser:

T. Bjørø, Sentrallaboratoriet
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

T. Schreiner, Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

De fleste studiene over prevalens av thyreoidesykdom, både de norske og de utenlandske, er små og/eller utført i utvalg av befolkningen (5, 9–12).

I den omfattende Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) fra 1995–97 var spørsmål om tidligere diagnostisert thyreoidesykdom med, og det ble tatt blodprøve til måling av thyreoidafunksjonsprøver. Formålet var å kartlegge forekomst av tidligere diagnostisert thyreoidesykdom, udiagnostiserte funksjonsforstyrrelser (hypo- og hyperthyreose) og sammenhengen mellom funksjonsforstyrrelser og forekomst av anti-

stoff mot thyroideas peroksidase. Resultatene er tidligere publisert (13), og her presenteres de viktigste funnene.

Materiale og metode

Av Nord-Trøndelags 127 000 innbyggere ble alle de 94 009 som var 20 år og eldre invitert til å delta i helseundersøkelsen (HUNT 2), som foregikk fra august 1995 til juni 1997. Helseundersøkelsen ble gjennomført som et samarbeid mellom HUNT forskningssenter, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), Verdal, Statens institutt for folkehelse, Statens helseundersøkelser og Nord-Trøndelag fylkeskommune. Undersøkelsen var godkjent av Datatilsynet og regional komité for medisinsk forskningsetikk i Midt-Norge.

Alle deltakerne fylte ut et tresiders spørreskjema (skjema 1) med en lang rekke helse-relaterte spørsmål, inkludert åtte spørsmål om thyroideasykdommer (tab 1). Blodprøve til undersøkelse av thyroideafunksjon ble tatt hos alle kvinner, hos 50 % av mennene over 40 år og hos 5 % av kvinner og menn i aldersgruppen 20–40 år (13).

Thyroideafunksjonstester

Konsentrasjonen av thyroideastimulerende hormon (TSH) ble målt ved Hormonlaboratoriet, Aker universitetssykehus. Hvis TSH-verdien var < 0,2 mIE/l, ble det i samme prøve målt konsentrasjon av fritt tyroksin og total trijodtyronin. Hvis TSH-verdien var > 4,0 mIE/l, ble konsentrasjon av fritt tyroksin og antistoff mot thyroideas peroksidase (anti-TPO) målt. Nivået av anti-TPO ble også målt i en tilfeldig valgt undergruppe hvis alder eller TSH-verdi ikke skilte seg fra resten. Konsentrasjonsmålingene av TSH, fritt tyroksin og total trijodtyronin ble foretatt med DELFIA fra Wallac, Turku, Finland, mens anti-TPO ble utført med luminoimmunoassay fra B.R.A.H.M.S. Diagnostica GmbH, Berlin, Tyskland. Laboratoriets referanseområder da undersøkelsen ble utført var: TSH 0,2–4,5 mIE/l, fritt tyroksin 8–20 pmol/l, total trijodtyronin 1,2–2,7 nmol/l og anti-TPO < 200 kU/l.

Dataanalyse

Usikkerhet for prevalenstillene er angitt ved standardfeil. Grufforskjeller ble testet med khikvadrattest. Kontinuerlige variabler ble testet med ikke-parametrisk test (tosidig Mann-Whitneys U-test). P-verdi < 0,05 ble regnet som statistisk signifikant.

Resultater

Deltakelsen var noe høyere for kvinner enn for menn, 74 % mot 65 %, men deltakelsen blant de eldste og de yngste var klart lavere. I aldersgruppen 35–75 år var fremmøtet 83 % blant kvinnene og 75 % blant mennene. Detaljert beskrivelse av deltakelsen i HUNT finnes på www.hunt.folkhelsa.no (14).

Bjoro T, Holmen J, Krüger Ø, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H.

Prevalence of hypothyroidism and hyperthyroidism in Nord-Trøndelag county, Norway.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1022–8.

Background. The objective of this survey was to examine the prevalence of thyroid disease including autoimmunity in Norway.

Materials and methods. All 94,009 inhabitants aged 20 and above in Nord-Trøndelag county, Norway were invited to participate in a health survey.

Results. The prevalence of formerly diagnosed hyperthyroidism was 2.5 % in women and 0.6 % in men, hypothyroidism 4.8 % and 0.9 % respectively, increasing with age. In individuals without a history of thyroid disease the median, 2.5 and 97.5 percentiles for TSH (mU/l) were 1.8 and 0.49–5.7 for women and 1.5 and 0.56–4.6 for men. When excluding individuals with positive thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), the 97.5 percentiles were 3.6 mU/l for women and 3.4 mU/l for men. The prevalence of pathological TSH values in women and men were TSH \geq 10 mU/l 0.9 % and 0.4 %; TSH 4.1–9.9 mU/l 5.1 % and 3.7 %; TSH \leq 0.05 mU/l 0.5 % and 0.2 %. The prevalence of positive TPOAb was 13.9 % in women and 2.8 % in men, the lowest percentage was seen with TSH 0.2–2.0 mU/l and increased both with higher and lower TSH values and was higher in women except for those with TSH \geq 10 mU/l (85 % TPOAb positive).

Conclusion. In spite of a high prevalence of recognised thyroid disease in the population a considerable number have undiagnosed thyroid dysfunction and positive TPOAb.

Omarbeidet etter artikkel publisert i *European Journal of Endocrinology* 2000 (13)

Svar på spørreskjema

3 126 kvinner (8,9 %) og 564 menn (1,8 %) svarte ja på minst ett av de thyroidearelaterte spørsmålene i tabell 1, dvs. at de tidligere hadde fått påvist thyroideasykdom eller thyroideadysfunksjon. De fleste svarte ja på mer enn ett spørsmål.

Hypertyreose. 2,5 % av kvinnene og 0,6 % av mennene hadde tidligere fått påvist høyt stoffskifte eller hypertyreose (tab 2). Figur 1 viser at prevalensen økte med alder, men i aldersgruppen 50–79 år var økningen liten. Vel 3 % av kvinnene og 1 % av mennene hadde fått diagnosen i denne aldersgruppen.

Blant dem som svarte ja på spørsmålet om de hadde fått påvist høyt stoffskifte, var det ingen som svarte nei på alle de tre spørsmålene om aktuell behandling for hypertyreose.

Hypotyreose. Lavt stoffskifte eller hypotyreose var tidligere påvist hos 4,8 % av kvinnene og 0,9 % av mennene, og prevalensen økte med alder (tab 2, fig 1). 7,5 % av kvinnene i alderen 60–69 år hadde tidligere fått påvist hypotyreose. I tabell 2 ser vi at 5,0 % av kvinnene og 1,0 % av mennene brukte eller hadde brukt tyroksin, dvs. noen flere enn dem som hadde fått påvist hypotyreose.

Struma. Prosentandelen som hadde fått påvist struma var 0,6 % blant de yngste kvinnene mot 5 % blant de eldste. Totalt sett hadde 2,9 % av kvinnene og 0,4 % av mennene fått påvist struma (tab 2, fig 1).

Thyroideasykdom. Omkring halvparten av dem som svarte ja på dette spørsmålet hadde også svart ja på ett eller flere av spørsmålene om hypertyreose, hypotyreose eller struma. Gruppen omfattet for øvrig personer som tidligere hadde fått påvist andre sykdommer i thyroidea.

Thyroideafunksjonstester hos personer

uten kjent thyroideasykdom

Figur 2 viser median, 2,5- og 97,5-percentilene for TSH hos 19 327 kvinner og 9 754 menn som alle hadde svart nei på de åtte spørsmålene om tidligere kjent thyroideasykdom og ev. behandling (tab 1). Det var en klar økning i TSH-verdiene med alder hos begge kjønn, og kvinner hadde signifikant

Tabell 1 Spørsmålene om stoffskifte fra skjema 1 i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1995–97 (HUNT)

	Ja	Nei	Alder første gang
Har du noen gang fått påvist:			
For høyt stoffskifte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
For lavt stoffskifte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Struma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Annen sykdom i skjoldkjertelen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Bruker du eller har du brukt noen av disse medisinene:			
Thyroxin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neo-Mercazole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Er du operert i skjoldkjertelen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Har du fått radiojodbehandling?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Tabell 2 Tidligere påvist thyreoidesykdom og behandling i prosent hos kvinner (n = 34 744) og menn (n = 30 519) med standardfeil i parentes

	Diagnose				Behandling			
	Hypertyreose (%)	Hypotyreose (%)	Struma (%)	Thyreoidesykdom (%)	Karbimazol (%)	Thyreoideskirurgi (%)	¹³¹ Jod (%)	Tyrosin %
Kvinner	2,5 (0,08)	4,8 (0,11)	2,9 (0,09)	0,9 (0,04)	0,3 (0,03)	1,8 (0,07)	1,1 (0,06)	5,0 (0,10)
Menn	0,6 (0,03)	0,9 (0,04)	0,4 (0,03)	0,3 (0,03)	0,1 (0,01)	0,4 (0,03)	0,3 (0,03)	1,0 (0,06)

høyere TSH-verdier enn menn ($p < 0,001$ (tosidig Mann-Whitneys U-test)). 2,5- og 97,5-percentilene var 0,49–5,70 mIE/l hos kvinner og 0,56–4,60 mIE/l hos menn, uansett alder.

Mengden antistoff mot thyreoides peroksidase (anti-TPO) ble målt i serum med TSH $> 4,0$ mIE/l (1082 kvinner og 370 menn) og i et tilfeldig utvalg av kvinner og menn uten kjent thyreoidesykdom (582 kvinner og 360 menn). Median, 2,5- og 97,5-percentilene ble beregnet etter at alle med positiv anti-TPO (> 200 kU/l) var ekskludert for å beregne referanseverdier hos personer uten kjent thyreoidesykdom og uten positiv anti-TPO som tegn på autoimmun tyreoiditt. Hos kvinner uten positiv anti-TPO var 97,5-percentilen 3,6 mIE/l mot 5,7 mIE/l i hele gruppen. TSH-verdien var signifikant lavere i alle aldersgrupper hos kvinner uten positiv anti-TPO sammenliknet med hele gruppen ($p < 0,001$ (tosidig Mann-Whitneys U-test) (fig 2). Hos menn uten positiv anti-TPO var 97,5-percentilen for TSH 3,4 mIE/l mot 4,6 mIE/l i hele gruppen. I gruppen uten positiv anti-TPO var økningen i TSH-verdien med alder marginal for begge kjønn (fig 2).

Biokjemisk hypotyreose. Blant kvinner uten tidligere påvist thyreoidesykdom hadde 0,9% TSH ≥ 10 mIE/l (tab 3), mot 0,4% blant menn. Figur 3 viser prosentandelen i de ulike aldersgruppene. 97% av kvinner og 92% av menn med TSH ≥ 10 mIE/l hadde samtidig lavt nivå eller lavt normalt nivå av fritt tyrosin (< 12 pmol/l). Imidlertid hadde bare 56% av kvinnene og 37% av mennene fritt tyrosin-nivå under nedre referansegrense (< 8 pmol/l). Moderat forhøyet TSH-verdi

(> 4 og < 10 mIE/l) ble påvist hos 5,1% av kvinnene og 3,7% av mennene, men bare en liten del hadde samtidig fritt tyrosin < 8 pmol/l (5,2% av kvinnene og 2,2% av mennene med forhøyet TSH-verdi). Tar vi med dem som hadde fritt tyrosin-verdi i nedre del av referanseområdet (< 12 pmol/l) økte andelen til hele 76% av kvinnene og 63% av mennene. I figur 3 ser vi at det var like mange kvinner som menn under 40 år som hadde moderat forhøyet TSH-nivå (2,4%). Prosentandelen økte nesten rettlinjet for kvinnene med økende alder til 6,5% hos 70-åringe-

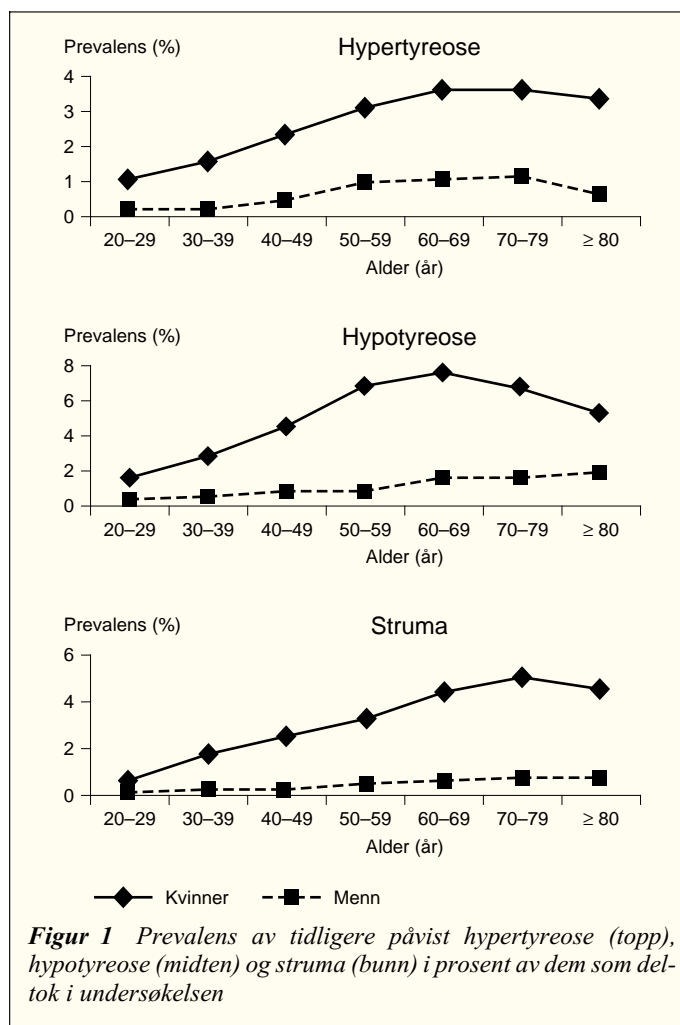
ne. Hos mennene var andelen stabil frem til 59 år, der den så økte kraftig til 6,1% hos 70-åringene.

Biokjemisk hypertyreose. Prevalensen av suppressert TSH-nivå (TSH $\leq 0,05$ mIE/l) hos dem uten tidligere påvist thyreoidesykdom var 0,5% blant kvinner og 0,1% blant menn, men av disse hadde bare omkring halvparten samtidig forhøyet nivå av fritt tyrosin eller trijodtyronin (tab 4). Prevalensen i de ulike aldersgruppene er vist i figur 4. Prevalensen av for lavt, men ikke suppressert TSH-nivå, var høyest blant de yngste og blant de eldste.

Antistoff mot thyreoides peroksidase (anti-TPO)

Prevalensen av positiv anti-TPO (> 200 kU/l) i en tilfeldig valgt gruppe av kvinner (n = 582) og menn (n = 360) over 40 år og uten tidligere påvist thyreoidesykdom var henholdsvis 13,9% (standardfeil 1,4) og 2,8% (standardfeil 0,9) ($p < 0,001$) og viste ingen endring med alder. TSH-nivået var sikkert høyere hos personer med positiv anti-TPO sammenliknet med personer med negativ anti-TPO. Hos kvinnene var median TSH-verdi henholdsvis 2,5 og 1,5 mIE/l og hos menn 3,5 og 1,5 mIE/l ($p < 0,001$ for begge kjønn). Andelen som hadde forhøyet TSH-verdi (> 4 mIE/l) var hos kvinner 24% hos anti-TPO-positive og 2,4% hos anti-TPO-negative, henholdsvis 40% og 3,5% hos menn ($p < 0,001$ for begge kjønn).

Figur 5 viser at prosentandelen med positiv anti-TPO varierte med TSH-nivå hos både kvinner og menn. Lavest andel med positiv anti-TPO så vi i gruppen med TSH $\geq 0,2$ og $\leq 2,0$ mIE/l, hvor bare 7,9% av kvinnene og ingen av de 197 mennene som ble undersøkt i denne gruppen hadde positiv anti-TPO. En liten økning



Figur 1 Prevalens av tidligere påvist hypertyreose (topp), hypotyreose (midten) og struma (bunn) i prosent av dem som deltok i undersøkelsen

Tabell 3 Prevalens av forhøyet TSH-nivå hos kvinner (n = 20 132) og menn (n = 10 165) uten tidligere påvist thyroideasykdom

	Forhøyet TSH		Forhøyet TSH og fritt T ₄ < 8 pmol/l	Forhøyet TSH og fritt T ₄ < 12 pmol/l
	Antall	Prosent av alle (standardfeil)	Antall (Prosent av dem med forhøyet TSH)	Antall (Prosent av dem med forhøyet TSH)
Kvinner				
TSH ≥ 10 mIE/l	182	0,9 (0,06)	102 (56)	177 (97)
TSH > 4 og < 10 mIE/l	1 019	5,1 (0,15)	52 (5,2)	773 (76)
Menn				
TSH ≥ 10 mIE/l	38	0,4 (0,05)	14 (37)	35 (92)
TSH > 4 og < 10 mIE/l	372	3,7 (0,19)	8 (2,2)	233 (63)

i TSH-nivå (> 2,0 og ≤ 4,0 mIE/l) mer enn doblet andelen med positiv anti-TPO, slik at 20% av kvinnene og 6,9% av mennene hadde positive anti-TPO-verdier. Andelen med positiv anti-TPO økte med økende TSH-verdier og var høyere hos kvinner enn hos menn, men ved TSH > 10 mIE/l var det ingen kjønnsforskjell og 86% hadde positive anti-TPO-verdier.

I gruppen med lav TSH-verdi (< 0,2 mIE/l) var det også en markert økning i andelen med positiv anti-TPO (34,7% av kvinnene og 16,7% av mennene).

Diskusjon

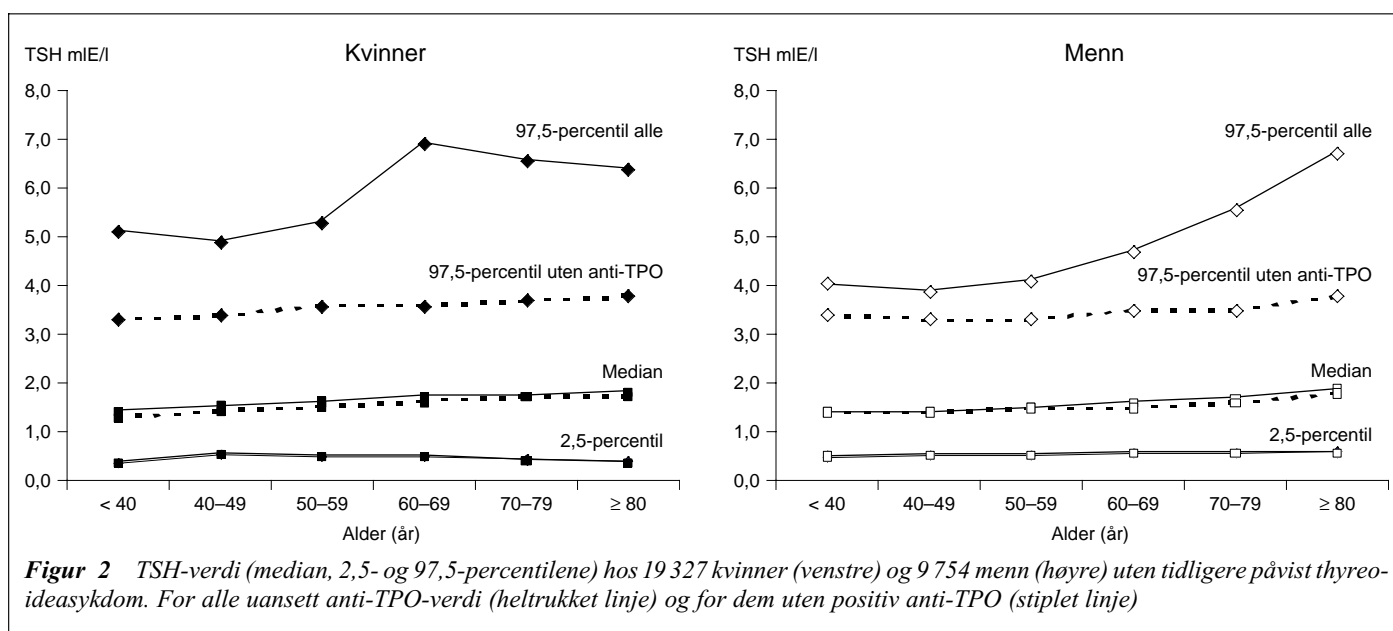
Nesten 9% av kvinnene og 2% av mennene hadde altså tidligere fått påvist thyroideasykdom eller thyroideafunksjonsforstyrrelse, og av disse hadde omkring halvparten fått påvist hypotyreose. I tillegg hadde 1,4% av kvinnene og 0,5% av mennene biokjemisk hypo- eller hypertyreose, og enda høyere prevalens av subkliniske eller latente funksjonsforstyrrelser (henholdsvis 5,3% og 3,8%).

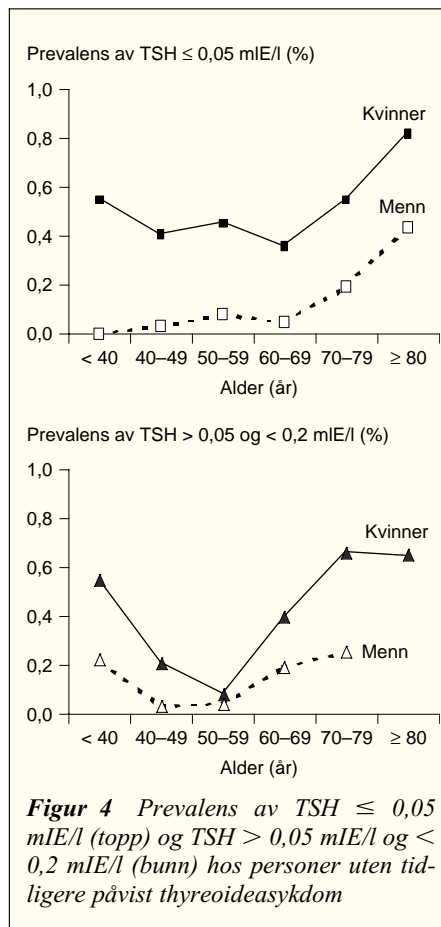
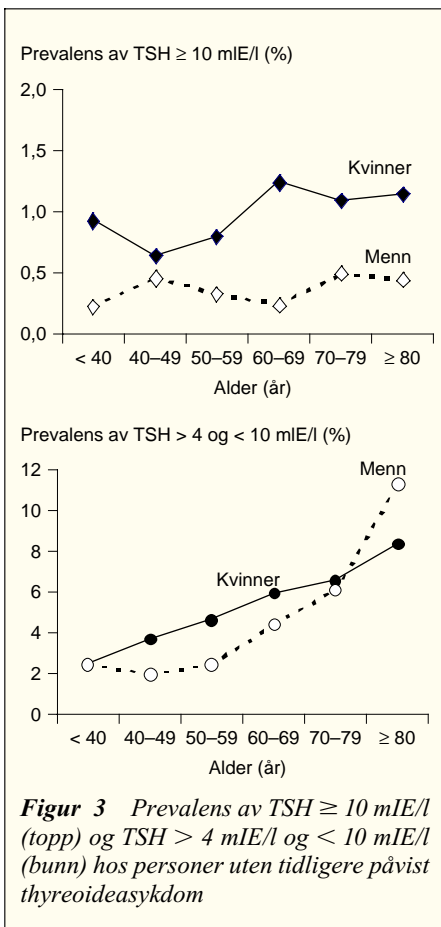
Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) er spesiell på den måten at den er stor, den omfatter hele befolkningen over 20 år og den hadde høyt oppmøte, spesielt i aldersgruppen 35–80 år. Det høye antall i de ulike gruppene gjør at usikkerheten for prevalenstallene er liten.

Prevalens av thyroideasykdommer og -dysfunksjon avhenger både av befolkningsgruppene som er studert, av jodinntaket og ikke minst definisjonene på thyroideadysfunksjon. Ved biokjemisk screening er grenseverdier avgjørende. Ifølge de nye retningslinjene for thyroideatesting fra The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) (15), som også er anbefalt av The European Thyroid Association, skal referanseverdier for TSH bestemmes ut ifra en eutyroid populasjon uten kjent thyroideasykdom, verken hos personen eller i familien, som ikke har synlig eller palpabel struma, som er anti-TPO-negative og som ikke bruker medikamenter. Tar vi utgangspunkt i denne definisjonen, selv om vi ikke kjenner til familieforekomst av thyroidea-

sykdommer og bare har opplysninger om påvist struma, ikke palpabel struma, vil referanseområdet for TSH basert på populasjonen i Nord-Trøndelag være 0,5–3,5 mIE/l (2,5- og 97,5-percentilene). Beregninger fra USA har på tilsvarende måte gitt referanseområde for TSH på 0,3–4,0 mIE/l (16). Det er viktig å være klar over at referanseverdiene ikke er identiske med grensene for definert funksjonsforstyrrelse eller sykdom.

Prevalens av tidligere diagnostisert hypertyreose var lavere i vår undersøkelse enn i en omfattende undersøkelse i Storbritannia (17), mens prevalensen av udiagnostisert hypertyreose var temmelig lik. I Skandinavia har danskene den høyeste prevalensen av udiagnostisert hypertyreose (0,6–0,9% hos kvinner avhengig av jodinntaket) (5) mens svenskene har den laveste (0,2% hos kvinner) (12). Prevalens av hypertyreose og hypotyreose avhenger bl.a. av jodinntaket (4–5). Områder med lavt jodinntak har høyere prevalens av hypertyreose, og andelen av toksisk knutestruma er høyt i forhold





til områder med høyt jodinntak. I slike områder er autoimmun hypertyreose (Graves' sykdom) den vanligste årsaken til hypertyreose (4–5).

Vanderpump og medarbeidere (17) rapporterte at 7,1% av kvinnene i Storbritannia hadde tidligere påvist hypotyreose, mens vi fant 4,8% i Nord-Trøndelag. Blant mennene var det motsatt, 0,5% i Storbritannia mot 0,9% i Nord-Trøndelag. Prevalensen av udiagnostisert hypotyreose i Nord-Trøndelag var høyere både hos menn og kvinner sammenliknet med Sverige og Storbritannia

(12, 17). Prevalensen av tidligere påvist hypotyreose hos kvinner over 70 år i Nord-Trøndelag var nesten det dobbelte av det Brochmann og medarbeidere fant i Nærøy i 1989 (9) (6,2% mot 3,5%). Prevalensen av forhøyet TSH-nivå var ikke endret (13), verken hos menn eller kvinner.

Det er vanskelig å sammenlikne prevalens av biokjemisk hypotyreose i ulike undersøkelser. En amerikansk undersøkelse fra 2000 viste at 9,5% av befolkningen (kvinner og menn samlet) hadde TSH $> 5,1$ mIE/l (3), mens i vår undersøkelse hadde bare 5,3%

forhøyet TSH-verdi, til tross for at vi brukte en lavere grense (TSH > 4 mIE/l). Både en nyere undersøkelse fra Rotterdam (18) og den klassiske undersøkelsen til Sawin og medarbeidere (2) viste klart høyere prevalens av forhøyet TSH-verdi, spesielt hos eldre kvinner (henholdsvis 11% og 13%) enn det vi fant. Derimot fant Rivolta og medarbeidere omtrent samme prevalens av subklinisk hypotyreose i Italia som det vi fant (19).

Noe overraskende fant vi en relativt høy prosentandel (0,9%) med TSH > 10 mIE/l blant kvinner under 40 år, mens i aldersgruppen 40–49 år hadde 0,6% TSH > 10 mIE/l. En årsak til dette kan være at både legene og pasientene selv oftere tenker på hypotyreose som årsak til mulige plager hos kvinner som nærmer seg overgangsalder, enn hos de yngste. Terskelen for å rekvirere TSH-måling er derfor trolig lavere jo eldre pasienten er, og dermed øker sjansen for å påvise hypotyreose. Prevalensen av lett forhøyet TSH-verdi viste ikke det samme mønsteret.

Thyreoidedysfunksjonen og spesielt hypotyreose utvikler seg gradvis. Bare en liten del av dem med moderat forhøyet TSH-nivå hadde samtidig fritt tyroksin-verdi under nedre referansegrense, men de aller fleste hadde fritt tyroksin-verdi i nedre del av referanseområdet. En omvendt sammenheng mellom TSH og fritt tyroksin er velkjent. Våre resultater viser hvor vanskelig det er å etablere grenser som skiller frisk fra syk.

Er resultatene fra selvrapportering av tidligere påvist thyroideasykdom til å stole på? Vi mener at flere holdepunkter taler for at resultatene er valide. For det første var spørsmålet formulert slik: «Har du tidligere fått påvist lavt stoffskifte, høyt stoffskifte, struma?» Dessuten kunne vi kontrollere om diagnosen stemte med behandlingen. Ingen som hadde fått påvist hypotyreose hadde samtidig svart nei på spørsmålet om tyroksinbehandling. På samme måte var det ingen med tidligere påvist hypertyreose som hadde svart nei på alle spørsmålene om aktuell behandling for hypertyreose. Likevel var det så mye som omkring 20% som ikke hadde svart på spørsmålene om aktuell behandling.

Ifølge Norsk Medisinaldepot ble det i 1997 solgt 1,16 millioner doser av 0,1 mg Thyroxin-Na i Nord-Trøndelag. Den gjennomsnittlige døgndosen for substitusjonsbehandling er 0,100–0,125 mg daglig. Det vil si at mellom 2,6% (hvis døgndosen er 0,125 mg) og 3,3% (hvis døgndosen er 0,100 mg) av den voksne befolkningen brukte Thyroxin-Na. Det passer godt med at omkring 3% svarte at de brukte eller hadde brukt Thyroxin-Na.

Klare tilfeller av hyper- og hypotyreose gir en rekke plager og kan føre til komplikasjoner, og det er derfor enighet om at disse pasientene skal behandles. Imidlertid er både diagnostikk og behandling av de lettere formene, latent eller biokjemiske hypo- og hypertyreose, omdiskutert. Lette forandringer i thyroideaparametrene kan utvikles

Tabell 4 Prevalens av lav TSH-verdi hos kvinner (n = 20 132) og menn (n = 10 165) uten tidligere påvist thyroideasykdom

	Lav TSH		Lav TSH samt forhøyet FT ₄ og/eller forhøyet T ₃	
	Antall	Prosent av alle (standardfeil)	Antall	(Prosent av dem med lav TSH-verdi)
Kvinner				
TSH $\leq 0,05$ mIE/l	93	0,5 (0,05)	55	(59)
TSH $> 0,05$ og $< 0,2$ mIE/l	66	0,3 (0,04)	9	(14)
Menn				
TSH $\leq 0,05$ mIE/l	9	0,1 (0,03)	4	(44)
TSH $> 0,05$ og $< 0,2$ mIE/l	11	0,1 (0,03)	3	(27)

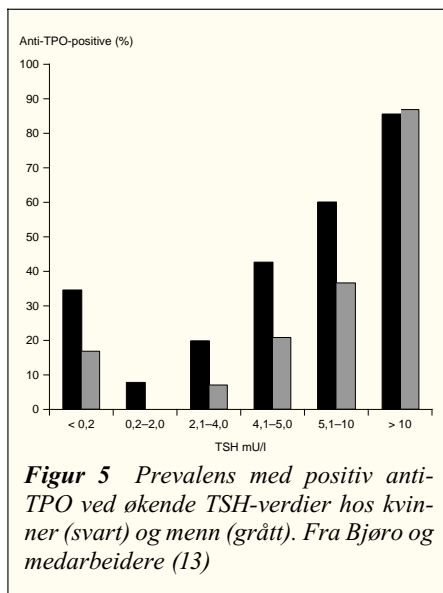
også som følge av generell sykdom, og det er derfor viktig å utelukke annen sykdom. Vedvarende latent hypertyreose er en risikofaktor for atrieflimmer i hvert fall hos eldre (20). I en oppfølgingsstudie over ti år viste Parle og medarbeidere (21) at en enkelt lav TSH-måling ($< 0,5$ mIE/l) hos personer som var 60 år og eldre, var assosiert med økt mortalitet uansett årsak, men spesielt forårsaket av hjerte- og karsykdom. De fant ingen sikker økt mortalitet hos personer med TSH > 5 mIE/l, tendensen var heller den motsatte. Eldre personer med vedvarende lav TSH-verdi må følges med hensyn til utvikling av hypertyreose og/eller hjertearytmi, men det er diskutert om disse bør behandles for sin latente hypertyreose før de får kliniske symptomer (21).

En studie fra Nederland viste at subklinisk hypotyreose er en betydelig risikofaktor for arteriosklerose og hjerteinfarkt hos eldre kvinner (18). Men lipidmønsteret var ikke endret hos personer med moderat forhøyet TSH-verdi. Først hos dem med TSH > 10 mIE/l så man økning i total- og LDL-kolesterolnivå og fall i HDL-kolesterolnivå (22, 23). Det er også vist at det ufordelaktige lipidmønsteret kan reverseres med tyroksinbehandling (24–27). Men om tyroksinbehandling reduserer risikoen for utvikling av hjerte- og karsykdom og død, vet man ennå ikke.

Antistoff mot thyreoideas peroksidase (anti-TPO) er en markør på en autoimmun prosess i thyreoidea. 13,9% av kvinnene mot bare 2,8% av mennene over 40 år hadde positiv anti-TPO, og det var ingen økning med økende alder etter 40 år. Vi har tidligere funnet lavere prevalens av positiv anti-TPO hos blodgivere under 45 år sammenliknet med blodgivere over 45 år (28). Sannsynligvis blir anti-TPO målbar i sirkulasjonen lenge før forandringer i thyreoideafunksjonen kan påvises ved endringer i TSH-konsentrasjonen.

Både kjønns- og aldersbetingede forskjeller i median TSH-nivå og 97,5-percentilen forsvant når personer med positiv anti-TPO ble ekskludert fra analysene. Økende TSH-nivå med alder i populasjonen skyldes høyere TSH-nivå hos personer med anti-TPO. Vi fant ingen økning i prevalensen av positiv anti-TPO med økende alder etter 40 år, men prevalensen av forhøyet TSH-nivå økte med økende alder. Dette støtter teorien om at den autoimmune prosessen i thyreoidea starter tidligere i livet og at funksjonsforstyrrelsene i thyreoidea kommer til syne mange år etter at anti-TPO kan påvises i blodet.

En epidemiologisk tverrsnittstudie som HUNT 2 kan ikke si noe sikkert om årsaksforholdene. Men at over 80% av dem med nyoppdaget hypotyreose også hadde positiv anti-TPO, kan tyde på at autoimmune prosesser er årsaken til de fleste hypotyreosetilfellene hos voksne i vårt land. Vi har ikke noen sikker informasjon om årsaken til de nyoppdagede hypertyreosetilfel-



Figur 5 Prevalens med positiv anti-TPO ved økende TSH-verdier hos kvinner (svart) og menn (grått). Fra Bjørø og medarbeidere (13)

lene, men 27% av dem med suppressert TSH-verdi hadde positiv anti-TPO og TSH-reseptorantistoff (13). Vi ser dessuten at blant tidligere thyreoideafriske hadde 35% av kvinnene og 17% av mennene med TSH $< 0,2$ mIE/l positiv anti-TPO.

Prevalensen av positiv anti-TPO i ulike undersøkelser er vanskelig å sammenlikne fordi det er brukt ulike målemetoder, det er manglende internasjonal standardisering av slike metoder og ulike definisjon av referanseverdier (29). I vår undersøkelse har vi brukt en veldokumentert metode og satt grensen mellom positiv og negativ relativt høyt for ikke å inkludere personer med gråsoneverdier. Vår studie viser tydelig korrelasjon mellom thyreoideafunksjonsforstyrrelse og positiv anti-TPO. Selv en liten økning av TSH-verdien innenfor referanseområdet fra 0,2–2 mIE/l til 2–4 mIE/l førte til en markert økning i prosentandelen av personer med positiv anti-TPO. Vanderpump og medarbeidere viste at jo høyere TSH-verdien var over 2 mIE/l, desto større var risikoen for å utvikle klinisk hypotyreose både hos anti-TPO-positive og -negative, men risikoen var størst for de anti-TPO-positive (17). Denne sammenhengen var uavhengig av alder.

Både miljøfaktorer og genetiske faktorer er involvert i utviklingen av thyreoideasykdom. Med unntak av jod, vet vi lite om miljøfaktorer. Påvisning av genetiske faktorer i utvikling av autoimmun thyreoideasykdom ble tidlig gjort i familiestudier (30) og i nyere tvillingstudier fra Danmark (31), men man har ikke klart å identifisere gen eller genloci for autoimmun thyreoideasykdom (32). Autoimmunitet er en viktig faktor både i utvikling av hypertyreose og hypotyreose i vårt land.

Alle former for thyreoideasykdom er hyppigere blant kvinner enn blant menn. For tidligere diagnostisert thyreoideasykdom va-

rierte ratioen kvinner : menn mellom 4,2 og 7,1, lavest for hypertyreose og høyest for struma. Forholdet var 5,0 for positiv anti-TPO. Men for nyoppdaget hypotyreose var forholdet mellom kvinner og menn bare 2, noe som var overraskende lavt. Det er altså viktig å huske på at funksjonsforstyrrelser i thyreoidea ikke bare er en kvinnesykdom.

Litteratur

1. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appelton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481–93.
2. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386–8.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–34.
4. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 765–9.
5. Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 485–91.
6. Delang F. Disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4: 107–28.
7. Frey H, Rosenlund B, Storli U. Utskillelse av jod i urinen i enkelte norske befolkningsgrupper 1971–72. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1974; 94: 982–7.
8. Kapelrud H, Frey HM, Theodorsen L. Utskillelse av jod i urinen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107: 1320–1.
9. Brochmann H, Bjørø T, Gaarder PI, Hanson F, Frey HM. Prevalence of thyroid dysfunction in elderly subjects. *Acta Endocrinol* 1989; 117: 7–12.
10. Bjørø T, Frey HM, Larsen IF, Brochmann H, Hanson F, Gaarder PI. Thyreoideadysfunksjon og thyreoideaantistoffer i befolkningsgrupper over 70 år. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 1048–51.
11. Sundbeck G, Lundberg P-A, Lindstedt G, Jagenburg R, Edén S. Incidence and prevalence of thyroid disease in elderly women: results from the longitudinal population study of elderly people in Gothenburg, Sweden. *Age Ageing* 1991; 20: 291–8.
12. Petersen K, Lindstedt G, Lundberg P-A, Bengtson C, Lapidus L, Nyström E. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *J Intern Med* 1991; 229: 407–14.
13. Bjørø T, Holmen J, Krüger Ø, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 639–47.
14. HUNT. <http://www.hunt.folkhelsa.no> (2.4.2002).
15. Demers LM, Spencer CA, red. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. www.nacb.org/monograph/Thyroid_index.htm (10.11.2001).
16. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyn M, MacKenzie F, Beckett GJ, Wilkinson E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays for thyrotro-

→

- pin (TSH): impact on reliability of measurement of subnormal concentration. *Clin Chem* 1995; 41: 367–74.
17. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55–68.
 18. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witterman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270–8.
 19. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 693–7.
 20. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249–52.
 21. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort. *Lancet* 2001; 358: 861–5.
 22. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism; effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631–42.
 23. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 445–9.
 24. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism; effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2097–100.
 25. Caron P, Calazel G, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism; the effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 519–23.
 26. Bogner U, Arbtz H-R, Peters H, Schleusener H. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 202–6.
 27. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1490–5.
 28. Bjøro T, Gaarder PI, Smeland EB, Kornstad L. Thyroid antibodies in blood donors: prevalence and clinical significance. *Acta Endocrinol* 1984; 105: 324–9.
 29. Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goal for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996; 42: 160–3.
 30. Bartels EJ. Heredity in Graves' disease. København: Munksgaard, 1941.
 31. Brix TH, Christensen K, Holm NV, Harvald B, Hegedus L. A population-based study of Graves' disease in Danish twins. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 397–400.
 32. Allahabadia A, Gough SCI. The different approaches to the genetic analysis of autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol* 1999; 163: 7–13.

○