

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- netic resonance imaging (fMRI) of a stutterer's brain during overt speech. *J Neuroimaging* 2003;13:280-1.
13. Wells BG, Moore Jr WH. EEG alpha asymmetries in stutterers and nonstutterers: Effects of linguistic variables on hemispheric processing and fluency. *Neuropsychologia* 1990;28:1295-305.
 14. Ludlow CL, Loucks T. Stuttering: a dynamic motor control disorder. *J Fluency Dis* 2003;28:273-95.
 15. Eriksson H. Subkortikale strukturer. I: Eriksson H, red. *Neuropsykologi*. København: Hans Reitzels Forlag 2003:60-70.
 16. Jeffries KJ, Fritz JB, Braun AR. Words in melody. *Neuroreport* 2003;14:749-54.
 17. Özge A, Toros F, Comelekoglu Ü. The role of hemispherical asymmetry and regional activity of quantitative EEG in children with stuttering. *Child Psych Hum Develop* 2004;34:269-80.
 18. Stager SV, Jeffries KJ, Braun AR et al. Common features of fluency-evoking conditions studied in stuttering subjects and conyrols: an H₂¹⁵O PET study. *J Fluency Dis* 2003;28:319-36.
 19. De Nil LF, Kroll RM, Houle S. Functional neuroimaging of cerebellar activation during single word reading and verb generation in stuttering and nonstuttering adults. *Neurosci Letters* 2001;302:77-80.
 20. Ciabarra AM, Elkind MS, Roberts JK et al. Subcortical infarction resulting in acquired stuttering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:546-9.
 21. Chung SJ, Joo-Hyuk I, Lee JH et al. Stuttering and gait disturbance after supplementary motor area seizure. *Movement Dis* 2004;19:1106-9.
 22. Turgut N, Utku U, Balci K. A case of acquired stuttering resulting from left parietal infarction. *Acta Neurol Scand* 2002;105:408-10.

Subklinisk hypothyroidisme – en tilstand der skal behandles?

Klinisk assistent Jesper Scott Karmisholt &
professor Peter Laurberg

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus,
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling

Subklinisk hypothyroidisme (SH) er en tilstand, der defineres biokemisk ved serumthyroideastimulerende hormon (S-TSH) over laboratoriets øvre referenceområde, mens estimater af frit thyroxin (fT₄) i serum er normale. SH forekommer i Danmark hos omkring 2% af befolkningen blandt andet afhængigt af jodindtag. Tilstanden er hyppigere hos kvinder end hos mænd (i forholdet ca. 4:1) og hyppigere des ældre, man bliver. I Danmark er forekomsten af SH hos kvinder mellem 60-65 år omkring 8% og hos mænd i samme aldersgruppe 2% [1]. SH ses formentlig altid som et overgangsfænomen inden udvikling af manifest kronisk autoimmun tyroditis med lavt S-T₄ og højt S-TSH. Nogle patienter med autoimmun tyroditis kan imidlertid have SH i årevis inden progression. SH kan også ses ved en række andre tilstande: mangelfuld hormonsubstitution ved hypothyroidisme, ved antityroidbehandling (medikamentel behandling, radioaktiv jodbehandling, kirurgi) tidligere bestråling af glandula thyroidea og ved behandling med medikamenter, der hæmmer thyroideafunktionen.

I perioden umiddelbart efter et alvorligt sygdomsforløb kan der forbigående ses forhøjet S-TSH med normalt S-T₄.

Centralt i definitionen af SH er den øvre grænse for normalt S-TSH. Referenceområdet for TSH fastlægges som for andre biokemiske værdier ved undersøgelse af raske kontrol-

personer, hvor intervallet 2,5-97,5% indgår som det statistiske normalområde. I den danske DanThyr-undersøgelse fandt man S-TSH-værdier på 0,4-3,6 mU/l hos 95% af thyroidea-raske personer uden struma og thyroideaantistoffer, og med normal thyroideastruktur og størrelse ved ultralydundersøgelse [1]. Det amerikanske National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) har foreslået, at den øvre TSH-grænse burde sænkes til 2,5 mU/l, da dette skulle være øvre værdi hos rigoristisk screenede raske [2].

Dette er ikke i overensstemmelse med DanThyr-undersøgelsen, og heller ikke med en undersøgelse fra Odense, hvor man fandt en øvre TSH-grænse på 4,1 mU/l ved at følge NACB's retningslinjer [3].

Situationen kompliceres yderligere af, at det intraindividuelle referenceområde er betydelig smallere end det interindividuelle. Dermed kan en målt S-TSH-værdi ligge inden for laboratoriets referenceområde, men uden for det personlige referenceområde.

Det kræver imidlertid et betydeligt antal blodprøver at fastlægge en persons referenceområde, og normalt vil dette være ukendt hos patienterne.

Et S-TSH i den øvre del af referenceområdet er en risikomærke for fremtidig udvikling af regulær hypothyroidisme. Risikoen øges let allerede ved S-TSH over 2,0 mU/l og forstærkes ved tilstedeværelse af thyroideaeroxidaseantistof (TPO-A) i serum, se senere [4].

I det følgende gennemgås, hvorvidt SH er en sygdom eller blot en biokemisk påvisbar, men klinisk irrelevant tilstand. Det drøftes også, om tilstanden bør behandles eller blot observeres, og om der er særlige undergrupper af patienter, man skal være opmærksom på.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Konsekvenser af subklinisk hypothyroidisme og effekt af hormonsubstitutionsbehandling.

Påvirkning	Patienter med SH i forhold til eutyroide personer	Evt. behandlingseffekt
Mortalitet	Øget hos mænd, ikke ændret hos kvinder	Ej undersøgt
Livskvalitet	Ingen væsentlig påvirkning	Ingen effekt af behandling
Psykiske symptomer	Både større og uændret grad af affektive symptomer i forhold til eutyroide personer	Behandling har medført både hhv. bedring, uændret og forværret status hos patienter
Kognitiv præstation	Nedsat hukommelse	Bedring efter behandling
Uspecifikke symptomer	Hypothyroide symptomer	Bedres hos nogle, uændret hos andre
Aterosklerose	Øget risiko for myokardieinfarkt Uændret niveau af homocystein	Ej undersøgt
Endotelfunktion	Nedsat vaskulær dynamik, uafhængigt af kolesterolniveauet	Endotelfunktionsforandringer er reversible ved behandling
Hjertefunktion	Ekkokardiografisk påvist ændret venstre ventrikel-struktur og diastolisk funktion Systolisk funktion uændret	Behandling har i nogle studier medført bedring i systolisk og diastolisk funktion, samt bedring i <i>cardiac output</i> undersøgt ved impedanskardiografi
Lipider	Øget niveau af LDL- og totalcholesterol	Lille fald i totalcholesterol ved behandling
Muskulær påvirkning	Øget laktatproduktion ved muskelarbejde	Ej undersøgt
Intraokulært tryk	Øget	Nedsættes ved behandling
Progression til manifest sygdom	Øget risiko	Ej undersøgt
Præterm fødsel	Øget risiko	Ej undersøgt

SH = subklinisk hypothyroidisme; LDL = lavdensitetlipoprotein.

Fortolkning af den biokemiske forandring

Hypothalamus-hypofyse-thyroidea-aksen er normalt fint reguleret via klassisk negativ feedback. Ubalance i dette system kan skyldes defekter i hypothalamus, hypofysen, thyroidea eller i den perifere effekt af thyroideahormonet. SH er en tilstand, hvor der er en lettere grad af ubalance i aksen med øget produktion af TSH i hypofysen.

TSH er et glykoproteinhormon og består af en α -subunit, der er identisk med α -subunit i luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og choriongonadotropin (CG), og en β -subunit der er den TSH-receptor-specifikke del. Øget hypofysær TSH-produktion kan enten skyldes øget stimulation eller nedsat hæmning af hypofysens tyrotrope celler eller øget autonom aktivitet i hypofysen. TSH-produktionen i adenohipofysen stimuleres af TSH-releasing hormone (TRH) fra hypothalamus og hæmmes af T4 og T3. TSH justeres i mindre grad af dopamin, somatostatin og kortisol, der nedregulerer produktionen, og leptin og til dels α -adrenerg stimulation, der opregulerer produktionen. TSH stimulerer via en G-protein-koblet receptor glandula thyroidea til vækst og øget T4- og T3-produktion og sekretion. Glandula thyroideas normale respons på et øget S-TSH-niveau er således en øgning i T4- og T3-sekretionen.

Der findes hovedsagligt to modeller til fortolkning af biokemien ved subklinisk hypothyroidisme. I den ene model anser man tilstanden for at være kompenseret hypothyroidisme, dvs. at glandula thyroidea på grund af det øgede S-TSH producerer tilstrækkeligt med hormoner til, at der kan opnås normal perifer thyroideahormoneffekt. I den anden model

ansker man det øgede TSH-niveau som tegn på en let hypothyroidisme, hvor der er nedsat thyroideahormoneffekt i de perifere væv. Det afgørende for, om SH er en sygdom eller ej, er således, om patienterne har symptomer og organpåvirkninger, der skyldes lavt niveau af T4 og T3 i de perifere væv.

Man har forsøgt at belyse dette ved at undersøge, om organfunktionerne er forskellige hos patienter med SH og hos raske kontrolpersoner, og om forskellene korrelerer til hormonniveauerne. En anden metode har været kontrollerede behandlingsforsøg med thyroxin (L-T4).

Sammenligning af patienter med raske kontrolpersoner

I en japansk undersøgelse med 2.856 middelaldrende personer med SH påvist der øget mortalitet hos mænd, men ikke hos kvinder. Overlevelsen var imidlertid bedre hos 85-årige med SH end hos raske personer i en prospektiv undersøgelse fra Holland [5]. Livskvalitet er ikke væsentlig ændret hos subklinisk hypothyroide patienter i forhold til eutyroide kontrolpersoner. Patienterne kan have mere udtalte psykiske symptomer som angst og nervøsitet, men i enkelte undersøgelser er disse symptomer til stede i uændret eller endog mindre grad end hos raske [5].

Ændring i aktivitetsniveau er ikke blevet undersøgt, mens evnen til at udføre arbejde på en ergometercykel fandtes at være nedsat. SH har i forskellige undersøgelser været associeret med hypothyroide symptomer som tør hud og kuldeintolerans, især hos rygere, øget risiko for myokardieinfarkt og ekkokardiografisk påviselig ændret diastolisk hjertefunktion, især under arbejde. Med hensyn til LDL-kolesterol-niveau er

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

der en beskedent forskel på raske og subklinisk hypothyroide patienter. Biokemiske forandringer i skeletmuskulaturen og øget intraokulært tryk har også været associeret til SH. Et særligt område er graviditet, hvor man i en ny stor amerikansk undersøgelse af godt 17.000 gravide har påvist association mellem for tidlig fødsel og SH [6]. En oversigt er vist i **Tabel 1**.

Ændring efter hormonsubstitution

Mens der således i mange undersøgelser er påvist tegn på organfunktionspåvirkning hos patienter med SH, er der kun beskedent evidens for effekt af behandling. Der er påvist bedring i psykiske symptomer i nogle, men ikke i alle undersøgelser. I en undersøgelse medførte behandling større grad af angst. Hukommelsen bedres oftest, og hypothyroide symptomer bedres hos nogle, ligesom endotelændringer og øget intraokulært tryk bedres ved L-T4-behandling. Arbejdsevnen undersøgt på ergometercykel bedres. Ekkokardiografiske ændringer er bedret i nogle undersøgelser, og forblevet uændrede i andre. I en dansk undersøgelse påviste man bedring i *cardiac output*, samt fald i total perifer modstand, blodtryk og plasmakatekolaminniveau efter L-T4-behandling. LDL-kolesterol-niveauet blev nedsat i nogle behandlingsstudier, men var uændret i andre.

Angående reduktion i risiko for myokardieinfarkt og ændring i mortalitet er dette ikke undersøgt i randomiserede behandlingsforsøg. Se i øvrigt Tabel 1.

Samlet set tyder undersøgelsesresultaterne på, at patienter med SH har en mild grad af hypothyroidisme, som ikke kompenseres tilstrækkeligt af det øgede S-TSH-niveau.

Spontan forløb

Patienter med SH har betydelig risiko for senere at få regulær hypothyroidisme. Risikoen stiger med stigende S-TSH og ved tilstedeværelse af thyroideaautoantistoffer. Dersom en kvinde har S-TSH over 5 mU/l, men ingen antistoffer, er risikoen for at der udvikles hypothyroidisme ca. otte gange højere end hos baggrundsbefolkningen. Samme øgning i risiko ses ved tilstedeværelse af TPO-A hos personer med normal S-TSH. Hos personer med en kombination af høj S-TSH og TPO-A var risikoen i en engelsk undersøgelse for, at der udvikledes hypothyroidisme knap 40 gange højere end hos baggrundsbefolkningen [4]. Den relative risiko var højere for mænd end for kvinder, men for mænd var udgangsrisikoen for hypothyroidisme betydeligt lavere, 0,6 pr. 1.000 pr. år, i forhold til kvinders årlige risiko på 3,5 pr. 1.000 [4]. Hos nogle patienter normaliseredes S-TSH spontant. I en engelsk undersøgelse af personer med et S-TSH-niveau på 5-10 mU/l udvikledes der hos godt 5% normalt S-TSH i løbet af et år [7].

Bør SH behandles?

De divergerende resultater for behandling med hormonsubstitution har medført usikkerhed om, hvorvidt de fordele, der kan opnås ved behandling, er større end den risiko, det be-

svær og de udgifter, der er forbundet med L-T4-behandling. I en større amerikansk undersøgelse fandt man, at 20% af de patienter, der var i behandling for hypothyroidisme blev over-substitueret med L-T4 [8]. Overbehandling med L-T4 øger risikoen for blandt andet atrieflimren og osteoporose.

En række amerikanske videnskabelige selskaber har for nylig publiceret en systematisk gennemgang af den eksisterende litteratur om SH [9]. Konklusionen blev, at der er mangelfuld viden om en række centrale problemstillinger, og at der for øjeblikket ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale rutinemæssig behandling af subklinisk hypothyroide patienter, der har S-TSH under 10 mU/l. Det anbefales heller ikke at screene for sygdommen, men at have lav tærskel for måling af S-TSH hos patienter med uafklarede gener. Tilstanden er i nogle lande hyppigere end i Danmark, og det drejer sig om store grupper af patienter. Emnet debatteres derfor intenst. Som respons på den systematiske gennemgang har andre eksperter fra nogle af de samme organisationer udgivet en alternativ konsensusudtalelse, hvori man advokerer for lavere tærskel både for at påbegynde behandling og for at screene [10]. I begge rapporter konkluderes det dog, at den manglende viden om emnet gør det umuligt at udarbejde en egentlig evidensbaseret vejledning.

Faktaboks

Subklinisk hypothyroidisme (SH) defineres biokemisk ved serum (S)-thyroideastimulerende hormon (TSH) over øvre normale referenceområde, mens estimater af serum frit T4 er normale. Diagnosen verificeres ved gentagne målinger

SH kan ses ved kronisk autoimmun tyroiditis, mangelfuld hormonsubstitution ved hypothyroidisme, ved antityroidbehandling (medikamentel behandling, radioaktiv jodbehandling og/eller kirurgi) tidligere bestråling af glandula thyroidea og ved behandling med medikamenter, der hæmmer thyroideafunktionen. Forbigående forhøjet S-TSH kan også ses i efterløbet af alvorlig sygdom

Undersøgelser af patienter med SH og raske kontrolpersoner har vist, at SH er associeret til en række lettere organpåvirkninger

Der er imidlertid ikke tilstrækkelig evidens for effekt af behandling ved S-TSH < 10 mU/l

Gravide og fertile kvinder, der planlægger graviditet, bør behandles med hormonsubstitution, da thyroideafunktion hos moderen er associeret til graviditetsforløb og fosterets udvikling

Hvad enten SH behandles med hormonsubstitution eller ej, bør der foretages regelmæssig kontrol af thyroideafunktionen

Særlige grupper, der bør behandles

Der er konsensus om, at tilstanden bør behandles i nogle situationer. Fosteret er fra tidligt i graviditeten afhængigt af normalt niveau af maternelt frit T4 for optimal cerebral udvikling. I nogle undersøgelser har selv let nedsat thyroidea-funktion hos moderen vist sig at være associeret med nedsat kognitiv udvikling hos barnet. Gravide med SH har øget risiko for abruptio placentae og præterm fødsel [6]. Såfremt der påvises SH hos gravide eller hos fertile kvinder, der ønsker graviditet, bør tilstanden behandles med L-T4.

En anden gruppe, der bør tilbydes behandling, er patienter med diffus atoksisk struma, da TSH virker som vækstfaktor på glandula thyroidea.

Såfremt patienter med symptomer på hypothyroidisme får påvist SH ved gentagne undersøgelser, og især hvis S-TSH er mere end 10 mU/l ved flere målinger, bør behandling tilbydes.

Hvis patienten har stærkt ønske herom, bør behandling også overvejes. Den informerede patients eget valg er det afgørende. Det er forfatterens holdning, at risikoen for, at tilstanden kan progredierte til regulær hypothyroidisme, ikke er et argument for at påbegynde behandling, men patienter med SH bør regelmæssigt kontrolleres med henblik på vurdering af muligheden for udvikling af hypothyroidisme. Principperne for behandling adskiller sig ikke fra behandling af hypothyroidisme.

Konklusion

Subklinisk hypothyroidisme er en mild form for hypothyroidisme med let mangel på thyroideahormon i de perifere væv. Konsekvensen af disse forandringer er ikke endeligt afklaret, og det er usikkert, om tilstanden bør behandles. Gravide og fertile kvinder, der ønsker graviditet, bør tilbydes substitutionsbehandling, da fostre er følsomme for selv let nedsat maternel thyroideafunktion. I øvrigt tilrådes dialog med den informerede patient om, hvorvidt man skal vælge behandling. Under alle omstændigheder bør der foretages regelmæssig kontrol af thyroideafunktionen.

Korrespondance: *Jesper Scott Karmisholt*, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9000 Aalborg. E-mail: karmisholt@yahoo.com
Antaget: 24. oktober 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Knudsen N, Bulow I, Jørgensen et al. 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.
2. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.
3. Jensen E, Hyltoft PP, Blaabjerg O, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:824-32.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
5. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591-9.
6. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
7. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:77-83.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-34.
9. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
10. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:581-5.