

**Göran Lindstedt**, professor emeritus, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin ([goran.lindstedt.gu@telia.com](mailto:goran.lindstedt.gu@telia.com))

**Ernst Nyström**, överläkare, professor, endokrinologisektionen, institutionen för invärtesmedicin; båda vid Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

## Ökad risk för benskörhetsfraktur vid TSH-suppressiv tyroxinbehandling

■ Låg koncentration av tyrotropin (TSH) i serum är ett vanligt fynd hos patienter och torde i flertalet fall kunna hänföras till akut inflammatorisk reaktion [1]. Det är också förhållandevis vanligt hos till synes friska äldre (<0,10 mIE/l hos 1–2 procent) [2, 3]. I Rotterdamstudien visades år 2000 att låg TSH-koncentration (<0,5 mIE/l) hos individer över 55 år, oavsett eventuell behandling för tyreoidesjukdom, var en riskfaktor för utveckling av demens, särskilt hos individer med förhöjd koncentration av antikroppar mot tyreoperoxidase (TPOAb) [4]. Mekanism(er) för TSH-sänkningen var oklar. Demensutveckling korrelerade till måttligt förhöjd tyroxinkoncentration (inom referensintervallet för friska). Eftersom inga mätningar gjordes av 3,5,3'-trijodtyronin (T<sub>3</sub>) kan man dock inte avgöra om denna måttliga tyroxinökning var följd av ökad produktion (subklinisk hypertyreos) eller minskad nedbrytning (akut inflammatorisk reaktion). Observationerna talade emellertid för att sänkt TSH-koncentration hos till synes friska individer kan ha klinisk relevans.

### Riskfaktor för förtidig död

Parle och medarbetare redovisade nyligen ökad mortalitet hos de 6 procent av till synes friska individer över 60 års ålder som hade TSH-koncentration <0,5 mIE/l [3]. Den ökade mortaliteten förelåg framför allt i kardiovaskulär sjukdom, lika för båda könen. Individer med sköldkörtelsjukdom, eller behandling för sköldkörtelsjukdom, hade uteslutits. Gruppen med låg TSH-koncentration hade hög prevalens av sköldkörtelförstoring. Den hade högre koncentration av fritt tyroxin och av fritt 3,5,3'-trijodtyronin, vilket talade för att primär funktionsrubning i sköldkörteln var främsta orsak till förändringarna. Även om man inte kan utesluta möjligheten att låg TSH-koncentration hos en del av dessa individer var uttryck för sjukdom utanför sköldkörteln talar författarnas resultat för att låg TSH-koncentration – ett uttryck för ökad vävnadsexponering för tyreoidhormon – är en signifikant riskfaktor för förtidig död. I Lancets kommenterande rubrik framhålls »You're only as healthy as your thyroid«!

Även om författarna inte studerat individer som behandlats med tyreoidhormon talar resultaten för försiktighet vid doseringen vid substitutionsterapi med tyroxin.

### Riskfaktor för höft- och kotfraktur

Sänkt benmineralinnehåll har tidigare observerats hos patienter

### SAMMANFATTAT

Låg TSH-koncentration är förhållandevis vanlig hos patienter i primärvården och hos till synes friska äldre människor. Hos den senare gruppen förefaller TSH <0,5 mIE/l vara riskfaktor för utveckling av demens och förtidig död.

Ökad frakturrisik har iakttagits hos tyroxinbehandlade kvinnor med låg TSH-koncentration. Ingen ökning av frakturrisiken sågs hos dem med TSH-koncentration inom det hälsorelaterade referensintervallet.

Mätning av TSH med säker metodik bör ligga till grund för doseringen av tyroxin vid substitutionsbehandling för hypotyreos. Vid substitutionsbehandling med tyroxin bör TSH-koncentrationen ligga inom den lägre delen av referensintervallet för friska, dvs 0,5–2,0 mIE/l.

ter som långtidsbehandlats med tyroxin i TSH-suppressiv dos. Litteraturen är dock kontroversiell, bland annat beroende på bristen på prospektiva studier.

Bauer och medarbetare redovisade nyligen en prospektiv kohortstudie av eventuella orsakssamband mellan frakturrisik och TSH-koncentration hos patienter som behandlas med tyroxin. Särskilt studerades 686 kvinnor över 65 års ålder, varav 148 kvinnor fick ny höftfraktur och 149 ny kotfraktur vid ringa våld [5]. TSH-mätning gjordes av prov tagna vid studiens inledning åren 1986–88. Författarna använde en metod med »funktionell sensitivitet« 0,05 mIE/l, det vill säga den koncentration där den totala analytiska variationen är 20 procent. Det hälsorelaterade referensintervallets nedre gräns uppgavs vara 0,50 mIE/l. Av kvinnorna i studiegruppen med TSH <0,10 mIE/l behandlades 86 procent med tyroxin, jämfört med 11 procent i hela materialet. Kvinnor som hade TSH-koncentration 0,10 mIE/l eller lägre hade trefald ökad risk för höftfraktur och fyrfald ökad risk för kotfraktur. Ökad risk för kotfraktur sågs också hos dem med mätvärden mellan 0,10 och 0,50 mIE/l. Tyroxinbehandling medförde ingen ökad risk för fraktur i de fall där TSH-koncentrationen översteg 0,50 mIE/l. Tidigare hypertyreos medförde fördubbling av risken

för höftfraktur, oavsett patienternas TSH-koncentration vid studiens början. Resultaten talar för att TSH-suppressiv substitutionsbehandling med tyroxin medför ökad risk för höft- och kotfraktur hos individer med ökad risk för benskörhet.

### Konsekvenser för tyroxinbehandling

Nyligen framfördes uppfattningen att doseringen vid substitutionsbehandlingen för hypotyreoos borde vara så hög att den resulterar i suppression av den endogena TSH-insöndringen. Avsikten var att mildra den autoimmuna aktiviteten [6]. Mot bakgrunden av de citerade artiklarna vill vi ifrågasätta denna rekommendation. Som mål för doseringen av tyroxin för dessa patienter föreslår vi i stället TSH-koncentrationsintervallet 0,5–2,0 mIE/l. Detta koncentrationsintervall är erfarenhetsmässigt förenat med den lägsta autoimmuna aktiviteten av sköldkörteln mätt med kvantitativ metodik, det vill säga koncentrationen av TPOAb.

Den aktuella litteraturen stöder alltså uppfattningen att TSH-mätning ger den hittills bästa informationen som bas för doseringen vid tyroxinbehandling för hypotyreoos.

### Referenser

1. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nyström E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988; 297:1586-92.
2. Sundbeck G, Jagenburg R, Johansson PM, Edén S, Lindstedt G. Clinical significance of low serum thyrotropin concentration by chemiluminometric assay in 85-year-old women and men. *Arch Intern Med* 1991;95:549-56.
3. 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 study. *Lancet* 2001;358:861-5. (Kommenterad i Editorial pp 856-7.)
4. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol* 2001;53:733-8.
5. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
6. Wikland B. Dosering av sköldkörtelhormon vid substitutionsbehandling. *Läkartidningen* 2001;98:5554.

### SUMMARY

Increased risk of bone-fragility-related fractures in TSH-suppressive thyroxine treatment

**Göran Lindstedt, Ernst Nyström**

*Läkartidningen* 2002;99:2844-5

Low concentration of serum thyrotropin (TSH) is a common finding in patients attending primary care as well as in apparently healthy elderly individuals. Low TSH concentration in apparently healthy elderly seems to be a significant risk factor for the development of dementia and for premature mortality. In thyroxine-treated women, TSH <0.10 mIU/L appears to be a significant risk factor for fractures of the hip and vertebrae. Considering also the decrease in anti-thyroid immunoactivity observed in thyroxine treatment of autoimmune thyroiditis, as measured with antithyropoxidase antibodies, we conclude that TSH concentrations during thyroxine substitution treatment should be held within the lower end of the health-associated reference interval.

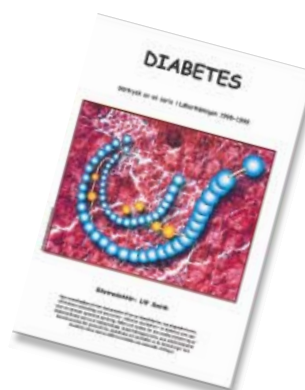
Correspondence: Göran Lindstedt  
(goran.lindstedt.gu@telia.com)

# Särtryck

## Läkartidningen

**N**ya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i *Läkartidningens* serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



## Diabetes

Beställer härmed.....ex  
av "Diabetes"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker