

**Göran Lindstedt**, professor emeritus (klinisk kemi), Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet  
(goran.lindstedt.gu@telia.com)

**Mats Eliasson**, docent vid institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet, överläkare i endokrinologi vid Sunderby sjukhus, Luleå, medicinsk redaktör, Läkartidningen (mats.eliasson@nll.se)

## Bristande stöd för screening och terapi vid subklinisk tyreoidafunktionsrubbning

### En evidensbaserad analys

II Sedan många år har debattens vågor svallat höga när det gäller det eventuella värdet av screening för tyreoidafunktionsrubbning hos vuxna [1-7]. Utgångspunkten är att screening är motiverad endast om vinsterna vid adekvat behandling överstiger kostnaderna och de eventuella riskerna. »Nejsägarna« har av motståndarna kritiserats för ofullständig och ensidig redovisning av litteraturen [2]. Som jämförelse kan nämnas att även om det höjdes röster mot screening för kongenital hypotyreos under mitten av 1970-talet rådde snart allmän enighet om behovet. National Academy of Sciences, nu benämnt National Academies, fick år 2001 i uppdrag att genomföra en studie av värdet av tyreoidascreening hos äldre inom Medicareprogrammet [5]. Ett parallellt utfört arbete resulterade i rekommendationer utfärdade av amerikanska hälsovårdsmyndigheterna [8].

#### Systematiska översikter

Under 2004 har två stora systematiska översikter rörande handläggningen av subklinisk tyreoidasjukdom publicerats [6, 7] (Tabell I). Detta ger för första gången en möjlighet att diskutera dessa tillstånd utifrån ett evidensbaserat perspektiv, dvs en kritisk och systematisk sammanställning av bästa möjliga tillgängliga vetenskapliga underlag.

Vi ger här en kort sammanfattning av den omfattande litteraturen på detta fält med betoning av resultaten från de systematiska översikterna, de skilda uppfattningarna som redovisats och rekommendationerna som på senare år framförts från olika professionella organisationer.

#### »Subklinisk tyreoidasjukdom«

Konsensuskonferensen [7] utgick från fem frågeställningar kring subklinisk tyreoidasjukdom, nämligen definition, epidemiologi, konsekvenser, fördelar och risker med behandling samt värdet av screening.

»Subklinisk tyreoidasjukdom« – en bättre term vore »subklinisk tyreoidafunktionsrubbning« – brukar definieras som fynd av abnorma resultat från mätning av tyreoidarelaterade hormoner, framför allt för tyreotropin (TSH), i frånvaro av specifika kliniska symtom och tecken på tyreoidasjukdom och i frånvaro av anamnes på sådan sjukdom [9]. Patienter som behandlas för tyreoidasjukdom omfattas inte av denna definition. Vid »subklinisk hypotyreos« [10] föreligger måttligt förhöjda mätvärden för TSH (dvs högre än övre referensintervallsgränsen, dock oftast <10 mIE/l) och vid

#### Sammanfattat



Med subklinisk tyreoidafunktionsrubbning avses som regel avvikande TSH-koncentration men tyreoidahormonkoncentrationer inom referensintervallen.

Prevalensen varierar med ålder och kön och är i västvärlden 4–8 procent.

Eftersom diagnosen oftast baseras enbart på laboratoriemätningar har en rad symtom, tecken och undersökningsfynd beskrivits vid subklinisk hypotyreos och tyreotoxikos.

Under 2004 har två stora systematiska översikter rörande handläggningen av subklinisk tyreoidasjukdom publicerats. De kommenteras liksom de skilda uppfattningarna om behovet av screening för och behandling av subklinisk tyreoidafunktionsrubbning hos vuxna (ej kvinnor i samband med graviditet).

Som regel rekommenderas screening endast för högriskgrupper. Behandling av subklinisk tyreoidafunktionsrubbning bör värderas individuellt.

»subklinisk hypertyreos« [11] låga TSH-värden (under nedre referensintervallsgränsen alternativt <0,10 mIE/l); i båda fallen samtidigt med mätvärden för tyreoidahormoner inom referensintervallen för friska. Eftersom referensintervallen varierar mellan metoder, och mellan länder, kan man inte ge allmängiltiga beslutsgränser utan får använda det aktuella laboratoriets referensintervallsgränser.

Definitionsmässigt föreligger alltså ingen klar symtomatologi hos individer med »subklinisk« tyreoidasjukdom. Eftersom emellertid diagnoserna »subklinisk« och »overt« hypotyreos oftast baseras på laboratoriemätningar har en rad symtom, tecken och undersökningsfynd ändå beskrivits förekomma vid subklinisk hypotyreos, ibland före men inte efter

**Tabell I.** Beskrivning av de två systematiska översikterna publicerade 2004. USPSTF = US Preventive Services Task Force. IOM = Institute of Medicine.

Frågor rörande tillförlitlighet [55]	Surks et al 2004 [7]	Helfand 2004 [6]
1. Behandlar översikten en fokuserad klinisk frågeställning?	Ja, definierade av en oberoende grupp.	Ja, definierade av en oberoende grupp på USPSTF och IOM.
2. Var inklusionskriterierna för de granskade artiklarna adekvata?	Ja, huvudsakligen kontrollerade kliniska studier och longitudinella befolkningsstudier.	Ja, huvudsakligen kontrollerade kliniska studier och longitudinella befolkningsstudier. Enstaka före-efterstudier accepterades.
3. Är det sannolikt att man har missat några relevanta studier?	Nej, databaserna Medline, Cochrane, Embase m fl från 1995 till 2002 har genomförts. Studier dessförinnan identifierades av planeringskommittén. Studier efter 2002 saknas.	Nej, databaserna Medline, Cochrane, Embase m fl från 1996 till 2002 har genomförts. Studier dessförinnan hämtades från författarens egna arkiv. Studier efter 2002 saknas.
4. Värderades tillförlitligheten i de inkluderade studierna?	Ja, de 195 studierna tabellerades systematiskt avseende metod, bias, effektmått och utfall.	Ja, studierna tabellerades systematiskt avseende metod, bias, effektmått och utfall (se <a href="http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstf.htm">http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstf.htm</a> ) och granskades enligt väl beskrivna metoder från USPSTF.
5. Var utvärderingen av de inkluderade studierna reproducerbar?	Framgår ej om granskningen genomfördes av flera oberoende forskare.	Nej, genomfördes av en enskild granskare.
6. Var resultaten likartade i de enskilda studierna?	Nej, stor heterogenitet i design, intervention och effektmått, därför ingen metaanalys.	Nej, stor heterogenitet i design, intervention och effektmått, därför ingen metaanalys.

behandling med tyroxin [2, 12-15]. Symtom, tecken och organpåverkan har också beskrivits förekomma vid subklinisk tyreotoxikos. Termen »lindrig tyreoidafunktionsrubbnin« föredras därför av American Thyroid Association.

### Prevalens

Prevalensen av måttligt förhöjd TSH-koncentration är hög. I en norsk studie av en stor population >20 års ålder [16] sågs hos ca 20 000 individer utan känd tyreoidasjukdom eller diabetes TSH-koncentrationer mellan 4,0 och 10 mIE/l hos ca 5 procent av kvinnorna och ca 4 procent av männen. I denna grupp av måttligt förhöjd TSH-koncentration sågs en T<sub>4</sub>(fritt)-koncentration över nedre referensintervallgränsen (8,0 pmol/l) hos 95 procent av kvinnorna och 98 procent av männen. Däremot var prevalensen låg av måttligt sänkt TSH-koncentration (mellan 0,05 och 0,20 mIE/l), ca 0,3 procent hos kvinnor och 0,1 procent hos män. Majoriteten hade koncentrationer inom referensintervallet av fritt tyroxin och 3,5,3'-trijodtyronin. Liknande eller något högre prevalenssiffror för subklinisk hypotyreos (mellan 4 och 8,5 procent i USA) har rapporterats från studier i andra delar av västvärlden, lägre hos yngre individer, högre hos äldre, samt framför allt hos kvinnor >60 års ålder [6, 7, 9].

### Risk för manifest funktionsrubbnin

Subklinisk hypotyreos, särskilt i fall av förhöjd koncentration av antikroppar mot tyreoperoxidase (TPOAb), är en riskfaktor för manifest (»overt«) hypotyreos. Incidensen är uppskattningsvis 2-6 procent per år eller mer beroende på TSH-koncentrationen; ju högre initial TSH-koncentration, desto högre risk [17, 18]. Även här är det svårt att jämföra skilda rapporter, eftersom beräkningarna ofta utgår från laboriemätningar, och med skilda beslutsgränser, snarare än från kliniska bedömningar med definierade kriterier. Hänsyn måste också tas till den normala biologiska koncentrationsvariationen av tyreoidarelaterade hormoner [19].

I en aktuell studie som i upp till sex år följde 107 patienter med subklinisk hypotyreos, utan tidigare känd tyreoidasjukdom, utvecklades manifest hypotyreos i 1,8 respektive 20 och 74 fall per 100 patientår vid initial TSH-koncentration 5,0-9,9 mIE/l respektive 10,0-14,9 och 15,0-19,9 mIE/l. Multivariat regressionsanalys visade att den enda signifikanta prediktorn var TSH-koncentrationen [20]. Sänkning, däremot, av TSH-koncentrationen till <5,0 mIE/l ägde rum i något mer än hälften av fallen hos dem med initial TSH-koncentration i det lägsta intervallet. Vid TSH-koncentration i mellanintervallet skedde motsvarande sänkning i 13 procent av fallen och i det högsta intervallet i 5 procent av fallen. Det förtjänar

nämnas att ingen selektion skett av patienterna med avseende på orsak till TSH-ökningen, t ex nyligen genomgången allmänsjukdom [21].

Risken för att patienter med låg TSH-koncentration utvecklar manifest tyreotoxikos är av flera skäl mindre väl känd; dels är prevalensen betydligt lägre, dels är etiologin mer komplex. I en primärvårdsstudie av 2 000 patienter >18 år förelåg allmänsjukdom hos flertalet av patienterna med låg TSH-koncentration och fritt tyroxin inom referensintervallet, och deras TSH-värden normaliserades i flertalet fall [22]. En ofta använd beslutsgräns är 0,1 mIE/l; oförändrat låg koncentration fastställd genom upprepade mätningar kommer sannolikt att leda till tyreotoxikos [7].

### Risk för sjukdom och död

Ökad risk för arteriosklerotisk kärlsjukdom, hjärtinfarkt, kardiovaskulär död, demens etc har beskrivits i flera tvärsnittstudier och longitudinella befolkningsstudier av subklinisk hypo- och hypertyreos, medan andra studier inte påvisat ökad risk. En rad laboratoriefynd har också gjorts, framför allt avseende kardiovaskulära riskfaktorer och tecken till hjärtpåverkan, exempelvis diastolisk dysfunktion [15, 23, 24]. Även neuromuskulär och centralnervös påverkan har beskrivits [6, 7, 11, 25, 26]. Att ökad risk för förmaksflimmer föreligger vid subklinisk hypertyreos har starkt vetenskapligt stöd [7].

Subklinisk hypertyreos och överbehandling med tyroxin har beskrivits öka risken för osteoporos [27], möjligen som följd av sänkt TSH-koncentration [28]. Det vetenskapliga underlaget för att subklinisk hypertyreos verkligen ökar även frakturrisken är emellertid bristfälligt [7].

### Bör behandling ges?

Det finns endast få randomiserade och dubbelblindstudier rapporterade av substitutionsbehandling av individer med subklinisk hypotyreos som identifierats genom screening, dvs som inte tidigare behandlats för tyreoidasjukdom [6, 7]. Den första publikationen kom 1988, där behandlingsväxlingen skedde efter sex månader [29]. De två översikterna finner samstämmigt att de flesta rapporter om behandling av subklinisk hypotyreos är genomförda med otillfredsställande metodik och bristfälligt patienturval med osäker relevans för »screeningupptäckta« fall. Det vetenskapliga underlaget för påvisad nytta av behandling bedöms således som otillräckligt. Mot bakgrund av den systematiska litteraturgenomgången om subklinisk hypotyreos hos individer där graviditet inte är aktuell framhåller Surks och medarbetare [7] följande:

- Att behandling inte rutinmässigt kan rekommenderas för patienter med TSH mellan 4,5 och 10 mIE/l.

## II Fakta

### Aktuella rekommendationer rörande screening för tyreoidaefunktionsrubbnig

Nyligen drog US Preventive Services Task Force slutsatsen att rutinmässig »screening« för tyreoidasjukdom inte rekommenderas för vuxna [8] baserat på Helfands systematiska litteraturoversikt (Tabell I) [6]. Visserligen, framhölls det, kan mätning av TSH leda till upptäckt av tyreoidasjukdom hos individer utan symtom på funktionsrubbnig. Evidens för att behandling skulle vara av betydelse hos dessa ansågs dock vara bristfällig. Det framhölls att utbytet av screening var högre i högriskgrupper som kvinnor efter partus, individer med Downs syndrom och människor i hög ålder. Också i dessa fall var evidens dock svag, ansågs det, för att screening skulle ge kliniskt betydelsefulla vinster.

Man framhöll också

- att det förelåg potentiell risk för skada som följd av falskt positiva resultat, även om storleken av denna risk var okänd
- att det finns god evidens för att överbehandling med tyroxin förekommer, om än eventuella skadliga långtidseffekter inte anses vara kända.

Balansen mellan vinster och risker med tyreoidascreening hos asymtomatiska individer ansågs därför inte kunna bedömas.

- Att behovet av behandling för subklinisk hypothyreos bör bedömas av den behandlande läkaren i samråd med patienten. Vid osäkerhet kan behandling eventuellt prövas under några månader och beslut om fortsatt behandling baseras på klar symtomatisk förbättring.
- Att indikationen stärks vid TSH-koncentration överstigande 10 mIE/l.
- Att publicerad information är otillräcklig för att värdet av substitutionsbehandling vad gäller kardiovaskulär sjukdom och lipider samt neuropsykiatriska symtom och allmänsymtom som vid hypothyreos skall kunna bedömas.
- Att obehandlade patienter bör följas med TSH-mätning med 6–12 månaders intervall.

Särskilda rekommendationer angående planerad och aktuell graviditet lämnades, medan post partum-perioden ansågs ligga utanför uppdraget.

När det gäller behandling av subklinisk hypertyreos var det endast för sambandet TSH <0,1 mIE/l och sänkt benmineralinnehåll som det ansågs föreligga viss dokumentation för att behandling verkligen gynnsamt påverkade surrogatmättet bentätthet. Inga studier har undersökt effekten på osteoporotiska frakturer. Äldre personer, speciellt med manifest osteoporos, bör därför erhålla adekvat utredning, och behandling bör övervägas. Bristen på kontrollerade studier av effekten vid förmaksflimmer och subklinisk hypertyreos [7, 11] är anmärkningsvärd med tanke på de potentiellt ytterst allvarliga konsekvenserna, som perifera och cerebrala artämbolier, som kan följa på förmaksflimmer. Rekommendationen är emellertid att behandling bör övervägas vid subklinisk hypertyreos med TSH <0,10 mIE/l beroende på Graves' sjukdom eller knölstruma, främst vid ålder över 60 år och hos patienter med riskfaktorer för hjärtsjukdom och/eller osteoporos [7].

### Argument för screening

Primär hypothyreos är vanligt förekommande, främst bland kvinnor, och prevalensen ökar med ökande ålder [16, 30–34]. Diagnosen blir ofta fördröjd, kanske många år. Mot bakgrun-

den att TSH-koncentrationen kan vara hög under lång tid innan diagnosen primär hypothyreos blir ställd, skulle läkaren genom TSH-mätning i tidigt skede kunna förhindra patientens mångåriga förlust av livskvalitet. Som nämnts ovan har vissa biokemiska förändringar och organfunktionsstörningar i flera men inte alla rapporter beskrivits förekomma i högre grad hos individer med subklinisk hypothyreos än hos tyreoidafriska. Screening har ansetts vara motiverad hos individer med Downs syndrom på grund av den höga prevalensen av hypothyreos [35]. Förhållandena för kvinnor före, under och efter graviditet förtjänar särskild uppmärksamhet inklusive vid infertilitetsutredningar samt vid möjligheten att predicera post partum-tyreoidit med mätning av antikroppar mot tyreoperoxidasa [36]. Riktad screening med biokemiska metoder, dvs screening av vissa grupper av populationen, har därför rekommenderats av:

- American College of Physicians: kvinnor över 50 år som företer ett eller flera symtom förenliga med tyreoidasjukdom [37].
- American Thyroid Association: vuxna med 5 års intervall från 35 års ålder; oftare i högriskgrupper [38].
- American Association of Clinical Endocrinologists: TSH-mätning rekommenderas för kvinnor i fertil ålder före graviditet eller under första trimestern [39].
- American Thyroid Association utgav våren 2004 Statement on early maternal thyroidal insufficiency, där screening före och efter konception rekommenderas för kvinnor med riskfaktorer för tyreoidasjukdom, t ex hereditet och förekomst av autoimmun sjukdom ([http://www.thyroid.org/professionals/publications/statements/04\\_04\\_26\\_maternalthyroidal.html](http://www.thyroid.org/professionals/publications/statements/04_04_26_maternalthyroidal.html)) (2004-11-28).

Tonvikten har av andra organisationer lagts vid klinisk undersökning som bas för vidare utredning (»case finding«).

- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: inför peri- och postmenopausala kvinnor bör läkaren ha »a high index of clinical suspicion« på ospecifika symtom förenliga med hypothyreos [40].
- American College of Obstetricians and Gynecologists: läkaren bör vara medveten om symtom och riskfaktorer för tyreoidarubbnig efter graviditet och utreda patienten när så är indicerat [41].

Enligt en amerikansk rapport [42] är kostnadseffektiviteten av TSH-mätning tillräckligt hög för att motivera provtagning hos alla över 35 års ålder i samband med hälsoundersökning.

Synpunkter på hur screening skulle genomföras har lämnats av Stockigt [43].

### Argument mot screening

Rekommendationer mot screening har lämnats:

- I en brittisk konsensusartikel från 1996 [44] med argumentet att screening upptäcker endast få fall av manifest tyreoidasjukdom. Kongenital hypothyreos är ett undantag från rekommendationen att avstå från screening. Vikten av adekvat laboratoriemässig uppföljning betonades vid behandling för hypertyreos, vid hjärtsjukdom, (oförklarlig) viktminskning samt vid behandling med vissa läkemedel (litium, amiodaron). Tidig remiss till specialist tillråddes i dessa fall. Situationen vid post partum-tyreoidit och diabetes mellitus typ 1 bedömdes som oklar.
- Av American Academy of Family Physicians, vars rekommendation är att rutinmässig screening inte bör genomföras hos asymtomatiska individer yngre än 60 år [45].
- Av National Academies (USA) [5], som ansåg att tyreoidascreening med TSH-mätning inte helt uppfyller de krav man ställt på ett framgångsrikt screeningprogram. ➤

**ANNONS**

**ANNONS**

Särskilt framhölls behovet av mer evidens för att möjliggöra definitiva slutsatser.

- I den nyligen publicerade konsensuskonferensen [7] ansågs viss dokumentation föreligga väsentligen endast rörande samband mellan förbättring av benmineralitet och normalisering av sänkt TSH-koncentration. Man rekommenderade att i stället för screening genomföra en »aggressive case finding« hos gravida kvinnor, kvinnor äldre än 60 år och andra högriskgrupper.
- Av US Preventive Services Task Force (Fakta 1), som baserar rekommendationerna mot screening för tyreoidasjukdom huvudsakligen på avsaknad av påvisad nytta, förekomst av risker och kostnader associerade med behandlingen samt risker för falskt positiva utfall [8].

## Kommentarer

Stödet för effekter av behandling på patientrelaterade effektmått (t ex frakturer, förmaksflimmer/embolism, livskvalitet) i de publicerade studierna är, enligt de nämnda aktuella översikterna, mycket bristfälligt. Man anser sig genomgående påvisa stora metodologiska brister i endokrinologisk behandlingsforskning på detta fält.

Konsensusdokumentet [7] tar inte upp frågan om värdet av att påvisa förhöjda koncentrationer av antikroppar mot tyreoidavävnad som uttryck för såväl autoimmun tyreoidasjukdom som benägenhet att bilda patofysiologiskt relevanta antikroppar mot andra strukturer, som receptorer i och utanför det centrala nervsystemet och neuromuskulära strukturer [46-48]. Symtom och tecken vid autoimmunt utlöst tyreoidasjukdom kan nämligen vara en följd av såväl förändrad tyreoidahormontillgång i vävnaderna som autoimmun påverkan på andra organ samtidigt med den autoimmuna påverkan på tyreoida. I det förra men inte i det senare fallet kan patienten förväntas påverkas i gynnsam riktning om tyreoidahormontillgången ändras genom behandling.

Konsensusdokumentet tar heller inte upp frågan om den kliniska diagnostikens egenskaper kontra laboratoriemätningarnas, exempelvis sensitivitet, specificitet, prediktiva värden eller »likelihood«-kvoter. Sådana överväganden borde ha legat till grund för diskussionerna om värdet av screeningundersökningar. Av avgörande betydelse för bedömning av screeningundersökningars eventuella nytta är diagnostisk sensitivitet och specificitet i anamnes, klinisk undersökning, laboratoriemätningar in vitro och in vivo, dvs värdet av effektmåttens symtom, tecken, biokemiska variabler i plasma (serum-)prov och organfunktionsvariabler.

Den mångåriga debatten kring allmän och selektiv (»riktad«) screening för subklinisk tyreoidasjukdom kommer därför sannolikt att fortsätta. Så sent som 2002 kunde man exempelvis läsa: »Clinical endocrinologists agree that most patients with subclinical hypothyroidism require therapy« [39]. Bengt Hallengren redogjorde nyligen för en omfattande systematisk litteraturgenomgång om kardiella effekter av subklinisk tyreoidasjukdom [15]. Slutsatsen blev att data »ger stöd för uppfattningen att såväl subklinisk hypothyreos som subklinisk hypertyreos ofta bör behandlas« [49]. Litteraturoversikten baseras dock huvudsakligen på data från studier av ökad ämnesomsättning på grund av stor tillförsel av tyreoidahormon (»exogen tyreoidasjukdom«) och förlitar sig till stor del på surrogat-effektmått.

Det kan vara på sin plats att påminna om att bristfälliga bevis för effekt inte är liktydigt med bevis för avsaknad av effekt. Dessutom vill vi understryka att när företrädare för screening och/eller behandling hävdar att detta är kostnadseffektivt faller detta resonemang på att diagnostiska metoder eller behandlingar kan vara kostnadseffektiva bara om man först har påvisat någon verklig patientnytta. Det finns därför

behov av stora och adekvat genomförda randomiserade studier av substitutionsbehandling vid subklinisk hypothyreos [50-53] liksom av adekvat utredning och behandling av subklinisk hypertyreos [5]. Val av effektmått som är kliniskt relevanta för patienterna, i stället för surrogatmått som systoliska tidsintervall, bentäthet osv, är centrala för att studierna ska ge kliniskt meningsfull information om patientnyttan. Mätmetoderna bör ha adekvat intern och extern kvalitetssäkring med beredskap för utredning av oväntade mätvärden. Erfarenheterna rörande biokemiska mätmetoder från EQUALIS utredningsfall är att sådan beredskap finns hos cirka hälften av de kliniskt kemiska laboratorier i Sverige och hos flertalet men inte alla kliniskt kemiska laboratorier vid universitetssjukhusen [54].

Det ter sig rimligt att anta att resultat från neurofysiologiska undersökningar vid misstänkt subklinisk tyreoidasjukdom, möjligen även hjärt-kärlundersökningar med god kvantitativ metodik samt studier av livskvalitet med väl validerade formulär, kommer att ge mer bränsle till debatten.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Stone MB, Wallace RB, editors. Committee on Medicare Coverage of Routine Thyroid Screening. Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction. Washington, DC: The National Academies Press; 2003 (<http://books.nap.edu/catalog/10682.html> (2004-11-28)).
- Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:128-41.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
- US Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140:125-7.
- Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? *Clin Endocrinol* 2004;60:410-2.
- Bjoro T, Holmen J, Kruger O, 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.
- Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-7.
- Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988;29:63-75.
- Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 2004;14:610-5.
- American College of Physicians. Clinical guideline, part 1. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998;129:141-3.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000;160:1573-5.
- AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457-69. [www.aace.com/clin/guidelines/hypo\\_hyper.pdf](http://www.aace.com/clin/guidelines/hypo_hyper.pdf)
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Canada Communication Group 1994: 611-8 [citerad från ref 8].
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy. Technical Bulletin no. 37. Washington, DC: American Coll of Obstetricians and Gynecologists; 2002 [citerad från ref 8].
- American Academy of Family Physicians. Summary of policy recommendations for periodic health examinations. Reprint no. 510. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians; 2002 [citerad från ref 8].
- Hallengren B. Subklinisk tyreoidasjukdom bör ofta behandlas med tanke på de kardiella effekterna. *Läkartidningen* 2003;100:1606.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's guide to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;272:1367-71.



I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://larkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad