지역사회 코호트 연구를 통한 한국인에서 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률 분석

서울대학교 의과대학 내과학교실 1 , 분당서울대학교병원 내 2 , 아주대학교 의과대학 예방의학교실 3 최훈성 1 , 박영주 1,2 , 김현 3 , 최성희 1,2 , 임 수 1,2 , 박도준 1 , 장학철 1,2 , 조남한 3 , 조보연 1

Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Two Population Based-cohort: Ansung and KLoSHA Cohort in Korea

Hoon Sung Choi, MD¹, Young Joo Park, PhD^{1,2}, Hyun Kyu Kim, PhD³, Sung Hee Choi, PhD^{1,2}, Soo Lim, PhD^{1,2}, Do Joon Park, PhD¹, Hak Chul Jang, PhD^{1,2}, Nam Han Cho, PhD³ and Bo Youn Cho, PhD¹

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul; and Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam; and Department of Preventive Medicine, Ajou University School of Medicine & Hospital³, Suwon, Korea

Background and Objectives: We examined the prevalence of subclinical hypothyroidism (SCH) in Korean population. **Materials and Methods:** Using data from two cohorts, Ansung cohort consist of adults between 40 and 70 years old and Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) study consist of elderly subjects over 65 years old, we examined the prevalence of SCH and the association of age with SCH, free T4 and thyrotropin (TSH). **Results:** The prevalence of SCH was 11.7% in Ansung cohort and 17.3% in KoSHA study. The prevalence of SCH increased with advanced age in Ansung cohort, especially in the male subjects. In the male subjects of Ansung cohort, serum free T4 decreased and TSH increased with advanced age, whereas age was not associated with free T4 and TSH concentration in the female subjects. In KLoSHA study, age did not show significant association with prevalence of SCH and concentrations of free T4 and TSH. Anti-thyroidperoxidase (TPO) antibody was associated with SCH, however, it did not show significant association with advanced age in both cohorts. **Conclusion:** In Korean population, the prevalence of SCH was 11.7% in adults and 17.3% in elderly subjects. The prevalence of SCH increased with advanced age, however, it did not increase any more in elderly subjects.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, Prevalence, Korean population

서 론

무증상 갑상선 기능저하증은 정상의 갑상선 호르몬 수치를 보이고 TSH 수치가 정상 보다 높은 상태이며 유병률은 3~10%로 보고되고 있다. ¹⁻³⁾ 무증상 갑상선 기능저하증의 위험요인으로는 고령, 여성, 항 Thyroperoxidase (TPO) 항체가 있으며 요오드 섭취가 많은 지역에서의 유병률이 높은 것으로 알려져 있다. ³⁻⁷⁾ 그 동안의 연구를 통해 무증상 갑상선 기능저하증이 고혈 압, 비만, 고지혈증, 심혈관계질환, 뇌인지능 및 뇌신경 질환 등에 영향을 미칠 가능성이 꾸준히 제시되고 있어, ⁸⁻¹³⁾ 이에 대한 지역사회 유병률을 아는 것이 중요하게 여겨지고 있다.

보고된 바에 의하면, 요오드 섭취가 풍부한 우리나라의¹⁴⁾ 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 0.4~5% 정도로 알려져 있다.¹⁵⁻²⁰⁾ 그러나 기존 외국의 연구들이 요오드 섭취가 많은 지역에서 무증상 갑상선 기능저하

증의 유병률을 6.1~18% 정도로 높게 보고하고 있어, ^{4,5,7)} 그동안 알려진 우리나라에서의 유병률과는 큰차이를 보이고 있다. 이는 무증상 갑상선 기능저하증에 대한 기존의 우리나라 연구들이 지역사회에서의 유병률을 조사한 것이 아니라, 대부분 건강검진을 위해방문한 사람을 대상으로 한 것으로서 정확한 유병률을 반영하지 못하고 있는 것이 주요한 원인으로 생각된다. 그러므로 우리나라에서의 무증상 갑상선 기능저하증에 대한 임상적 특징을 확인하기 위해서는 지역사회를기반으로 한 역학 연구가 필요한 상황이다.

본 연구에서는 안성 지역에 거주하는 39세 이상 70세 이하 성인 중, 신뢰할 수 있는 통계학적인 방법에 의하여 이루어진 안성 코호트를 이용하여 우리나라 지역사회에서의 성별과 나이에 따른 무증상 갑상선기능 저하증의 유병률을 알아 보았다. [11] 특히 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 연령이 증가함에 따라 높아지는 것으로 알려져 있어, [3] 노인 인구에서의 유병률의 변화를 확인하고자 또 하나의 잘 구성된 지역사회 기반노인코호트인 성남 지역에 거주하는 65세 이상 노인인구를 대상으로 한 Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) 코호트를 이용하여 한국인 노인군에서의 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률변화 양상과 임상적 특징을 알아보았다. [21]

대상 및 방법

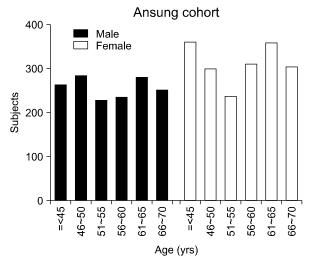
연구 대상

본 연구는 현재 진행 중인 두 개의 전향적 코호트 연구를 대상으로 하였다. 안성 코호트는 2001년에 시작

된 한국인 유전체 연구(The Korean Health and Genome Study)의 일환으로 시행 중인 코호트 중 하나 로서, 안성 지역에 거주하는 39세 이상 70세 이하의 성 인 5,018명에 대해 2년마다 신체 계측, 혈액 검사, 생활 양식과 질병에 관한 설문조사를 실시하고 있다.²¹⁾ 본 연구에서는 1기 기초조사 대상자 중 갑상선질환의 과 거력과 약물복용력이 없는 3,399명에 대해 시행한 갑상 선 기능 검사 결과를 이용하여 지역사회의 성별, 연령 에 따른 유병률을 조사하였다. 노인 연령층에서의 유 병률 조사에 사용된 KLoSHA 연구는 2005년 9월에서 2006년 9월까지 기간에 성남시에 거주하는 65세 이상 노인들 중 무작위로 선정된 714명과, 초고령군 연구를 위하여 자원자를 대상으로 모집된 85세 이상 노인 272 명을 포함하고 있다.22) 이들에서 기초조사 당시 얻은 953명 중 갑상선 질환의 과거력과 약물 복용력이 없는 940명의 갑상선 기능 검사 결과를 분석하여, 우리나라 고령군 및 초고령군에서의 무증상 갑상선 기능저하증 의 유병률을 분석하였다.

갑상선 기능 검사 및 항 Thyroperoxidase 항체 측정

유리 T4는 DiaSorin SpA (Saluggia, Italy), TSH는 CIS is bio International (Gif-sur-Yvette, France)를 사용하여 측정하였으며, TSH와 유리 T4 농도의 정상 참고치는 각각 0.4~4.1 μU/L와 0.7~1.8 ng/dl로 하였다. 항TPO 항체는 안성 코호트에서는 RSR Ltd (Avenue Park, Pentwyn, UK; 양성 기준 0.3 μIU/L)를 사용하였으며, 성남 노인연구 KLoSHA 코호트에서는 BRAHMS kit (Aktiengesellschaft, Hennigsdorf, Germany)을 사용하였으며, 양성 기준은 25 μIU/L로 하였다.



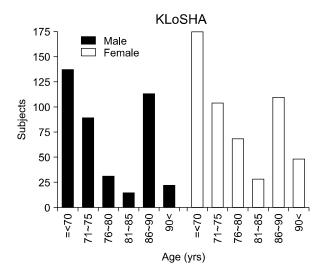


Fig. 1. Age distributions of subjects in Ansung cohort and KLoSHA study.

통계 분석

안성 코호트와 KLoSHA 연구의 대상군이 연령 분포에 차이가 있어 두 코호트에 대해 각각 분석을 시행하였다. 안성 코호트 자료의 분석은 대상군을 연령에 따라 5세 단위로 나누어 연령에 따른 유리 T4 및 TSH 농도의 변화 양상과 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률 변화를 일변량 분산분석(ANOVA)과 chi-square 검정을 사용하여 분석하였다. KLoSHA 연구 자료의 분석은 대상군을 65세 이상 85세 미만의 고연령군과 85세 이상의 초고령군으로 나누어 두 연령군에서의 유리 T4 및 TSH 농도와 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률을 독립변수 t-검정과 chi-square 검정을 사용하였다. 통계 분석에는 SPSS software 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)를 사용하였으며, 유의수준 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

Table 1. Distribution of subjects with thyroid dysfunction in Ansung cohort and KLoSHA study

	Ansung cohort (n=3,399)	KLoSHA (n=940)
Age (yrs) Female, n (%) Free T4 (ng/dl) TSH (μU/L) Thyroid dysfunction, n (%) Hypothyroidism Subclinical hypothyroidism Normal thyroid function Subclinical hyperthyroidism Hyperthyoridism	55.4±8.9 1,859 (55.7) 0,99±0.14 2,53±3.31 6 (0.2) 397 (11.7) 2,961 (87.1) 34 (1.0) 1	76,8±9.0 533 (56.7) 1,22±0,38 3,49±7,12 18 (1,9) 163 (17,3) 751 (79,9) 2 (0,2) 6 (0,6)

결 과

기본 역학 자료

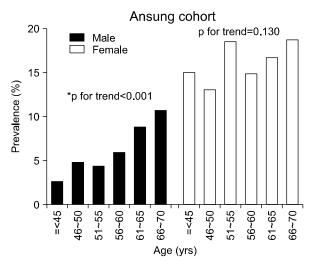
이번 연구에 사용된 두 코호트 대상군의 연령 분포는 각각 그림과 같았다(Fig. 1). 이 중 여성의 비율은 안성 코호트에서 55.7%, KLoSHA 군에서 56.7%였고, 유리 T4는 각각 0.99±0.14 ng/dl와 1.22±0.38 ng/dl였고, TSH는 각각 2.53±3.31 μ U/L와 3.49±7.12 μ U/L이었다(Table 1). 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 안성 코호트에서 11.7%, KLoSHA 연구에서 17.3%로 나타났다.

연령과 성별에 따른 무증상 갑상선 기능저하증의 유 병률 변화

안성 코호트 대상자를 성별과 5세 단위의 연령군으로 나누어 비교하였을 때, 남녀 모두에서 연령에 따라 유병률이 증가하는 경향을 보였으며, 남성군에서는 통계적인 유의성이 관찰되었다(Fig. 2). 반면 65세 이상의 노인으로 구성된 KLoSHA 연구의 대상자를 85세 기준으로 하여 고령군과 초고령군으로 나누어 비교하였을 때, 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 남녀 모두에서 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

연령과 성별에 따른 갑상선 호르몬의 변화

안성코호트 대상자 전체를 5세 단위로 나눈 후 각 연령군 사이에 유리 T4와 TSH 농도 평균값을 비교하 였을 때, 남성군에서는 연령이 증가할수록 유리 T4가 낮아지고 TSH가 상승하는 경향이 통계적으로 유의하



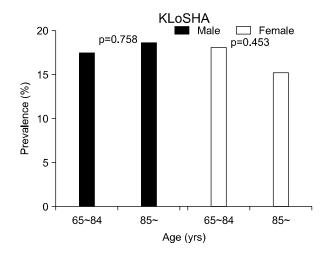


Fig. 2. Prevalence of subclinical hypothyroidism according to age groups in Ansung cohort and KLoSHA study.

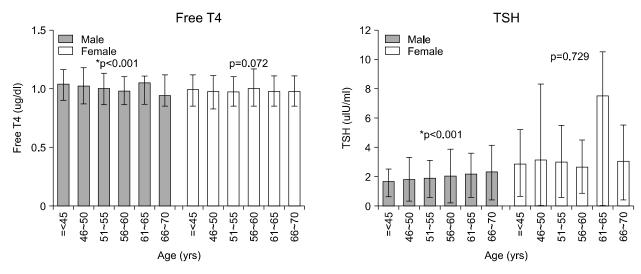


Fig. 3. Comparison of free T4 and TSH according to age groups in Ansung cohort Each column and error bar represents the mean ± standard deviation.

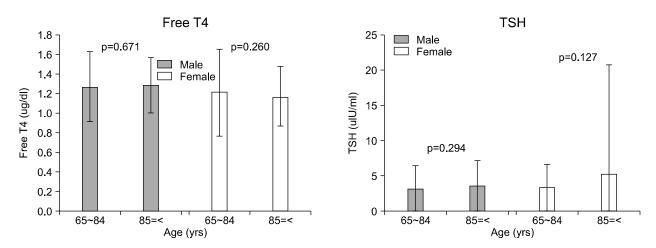
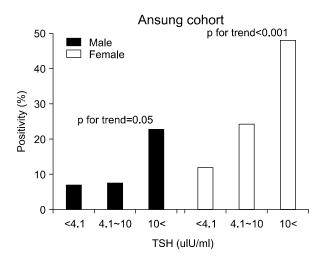


Fig. 4. Comparison of free T4 and TSH between age groups in KLoSHA study. Each column and error bar represents the mean \pm standard deviation.

였다(Fig. 3). 여성군에서는 연령이 증가함에 따라 유리 T4가 낮아지는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, TSH는 연령과 연관성을 보이지 않았다. 연령을 구간화하지 않고 연령과 유리 T4 및 TSH 농도와의 상관관계를 살펴 보았을 때, 남성군에서는 연령과유리 T4 농도 사이에 유의한음의 상관관계를 보였고연령과 TSH 농도 사이에 유의한양의 상관관계를 보였으나, 여성군에서는 유리 T4, TSH 농도 모두에서연령과의 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Supplementary figure). 반면 KLoSHA연구전체 대상자를 85세기준으로 나는 두연령군 사이에유리 T4와 TSH 농도 남녀모두에서 뚜렷한 차이를 보이지 않았다(Fig. 4).

항 TPO 항체

대표적인 갑상선 자가면역항체인 항 TPO 항체의 유병률은 안성 코호트 대상자의 9.3%와 KLoSHA 대상자의 13.0%에서 양성 소견을 보였다. 갑상선 자가면역 항체의 존재는 향후 현성 갑상선 기능저하증으로의 진행을 예측하는 인자로 알려져 있으며,⁶⁾ 여러 역학연구에서 혈중 TSH 수치와 항 TPO 항체의 유병률간의 연관성이 보고되어 왔다.²³⁻²⁵⁾ 본 연구에서도 항 TPO 항체의 양성률이 무증상 갑상선 기능저하증 군에서 뚜렷하게 높았고(안성 코호트 21.4% vs. 7.4%; p<0.001, KLoSHA 대상자 23.3% vs. 10.1%; p<0.001), 항체 역가역시 무증상 갑상선 기능저하증 군에서 유의하게 높게



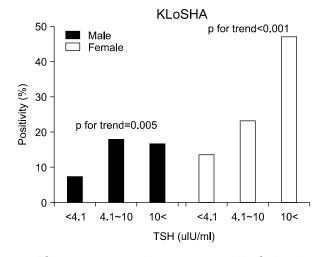
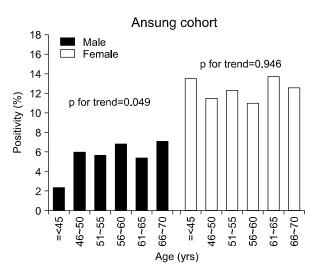


Fig. 5. Positivity of anti-thyroid peroxidase antibody according to serum TSH concentration in Ansung cohort and KLoSHA study.



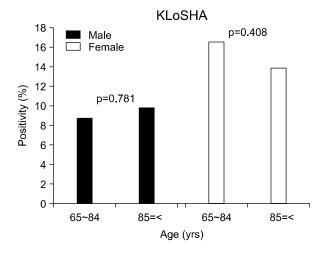


Fig. 6. Positivity of anti-thyroid peroxidase antibody according to age groups in Ansung cohort and KLoSHA study.

Table 2. Comparison of anti-TPO antibody titer according to age groups in Ansung cohort

	Age	≤45	46~50	51~55	56~60	61~65	66 ~ 70	Р
Male	Euthyroid SCH	0.2 ± 1.4 0.1 ± 0.4	2.0 ± 12.7 6.8 ± 24.8	0.9±7.9	0.8±7.2 0.1±0.3	0.3±2.4 1.4±7.0	0.7 ± 5.7 1.6 ± 5.2	0.063 0.538
Female	Euthyroid SCH	2.4±13.4 8.3±22.8	2.9 ± 13.8 2.3 ± 7.6	1.1±8.1 11.5±28.2	1.8±11.6 6.8±23.6	2.2±13.5 12.8±28.7	1.8 ± 10.3 9.8 ± 26.4	0.711 0.387

Values are expressed by mean ± SD, SCH: subclinical hypothyroidism, TPO: thyroid peroxidase

측정되었다(안성 코호트 $7.2\pm22.1\,\mu\,\text{IU/L}$ vs. $1.5\pm10.2\,\mu\,\text{IU/L}$; p<0.001, KLoSHA 대상자 $867.4\pm4,725.9\,\mu\,\text{IU/L}$ vs. $118.8\pm655.2\,\mu\,\text{IU/L}$; p=0.045). TSH 농도를 $4.1\,\mu\,\text{U/L}$ 미만, $4.1\,\mu\,\text{U/L}$ 이상 $10\,\mu\,\text{U/L}$ 이하, $10\,\mu\,\text{U/L}$ 초과의 세 군으로 나누어 각 군에서의 항 TPO 항체의 양성률

을 살펴 보았을 때도, 두 코호트의 남녀 모두에서 TSH 가 높은 군일수록 항 TPO 항체의 양성률이 유의하게 높은 경향을 보였다(Fig. 5).

연령에 따른 항 TPO 항체 양성률의 변화를 살펴 보 았을 때, 안성 코호트의 남성군에서는 연령이 높을수 록 항 TPO 항체의 양성률이 증가하는 경향을 보였으나, 여성군에서는 유의한 연관성을 보이지 않았다. KLoSHA 대상자 남녀 모두에서는 연령과 항 TPO 항체 양성률 사이에 연관성이 없었다(Fig. 6). 연령과 항 TPO 항체의 역가간의 연관성을 살펴 보았을 때, 안성코호트 대상자 남녀 모두에서 무증상 갑상선 기능저하증의 유무에 관계 없이 유의한 연관성은 관찰되지 않았다(Table 2).

고 찰

우리나라에서는 처음으로 지역사회 인구를 대상으로 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률을 조사한 이번 연구에서, 40세 이상 성인의 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 11.7%였으며, 특히 여성에서 16.1%로 남성의 6.3% 보다 높은 유병률을 보였다. 연령이 증가함에따라 유병률도 증가하여 65~70세 인구에서 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 남성에서 10.8%, 여성에서 18.9%로 관찰되었다. 그러나 65세 이상의 고령의 인구를 대상으로 한 KLoSHA 노인인구에서는 연령의 증가에 따른 추가적인 유병률의 증가는 관찰되지 않았다.

연령이 많을수록 무증상 갑상선 기능저하증의 유병 률이 높다는 사실은 기존 연구들을 통해서 잘 알려져 왔으며,^{2,3)} 우리 연구에서도 동일한 결과를 관찰할 수 있었다. 무증상 갑상선 기능저하증의 발생 원인은 연 령대 별로 크게 차이가 없으나, 연령이 증가함에 따라 갑상선 호르몬의 분비율이 감소하고,²⁶⁾ 혈중 T3가 감 소하는²⁷⁾ 것이 이러한 유병률 변화에 대한 하나의 설명 이 될 수 있다. 또 다른 설명으로는 연령이 증가함에 따라 자가면역 갑상선 질환의 유병률이 증가하여 무증 상 갑상선 기능저하증의 유병률이 증가할 가능성을 생 각해 볼 수 있으며, 실제로 몇몇 연구에서는 연령 증가 와 항 TPO 항체 양성률 간에 연관성이 있음을 보고한 바 있다.^{3,28)} 하지만 본 연구에서는 항 TPO 항체 양성 률과 항체 역가의 절대 수치 모두가 연령과는 관계없 이 일정한 정도를 보이고 있어, 연령 증가에 따라 무증 상 갑상선 기능저하증의 유병률이 증가하는 현상을 항 TPO 항체의 변화와 연관 지어 설명하기는 어려울 것 으로 보인다.

본 연구자들은 고령군에서 무증상 갑상선 기능저하 증과 연령간의 연관성을 알아 보기 위해 65세 이상의 노인층을 대상으로 분석을 시행하였다. 65세 이상의 대 상자를 5세 간격의 연령군으로 나누어 시행한 분석과 85세 기준으로 고령군/초고령군으로 나누어 시행한 분 석 모두에서 연령과 무증상 갑상선 기능저하증의 유병 률 사이의 연관성이 뚜렷하지 않아, 무증상 갑상선 기 능저하증의 유병률은 연령이 증가할수록 높아지지만 65세 이상의 고령군에서는 유병률의 증가가 더 이상 관찰되지 않음을 알 수 있었다. Mariotti 등은 100세 이 상의 건강한 초고령 노인군을 포함한 소규모 연구를 통해 100세 이상 연령군의 혈중 TSH 농도가 65~80세 군과 20~64세 군의 TSH 농도 보다 오히려 낮았음을 보고한 바가 있어 본 연구 결과와 부합한다고 볼 수 있다.²⁹⁾ 이러한 현상에 대한 설명으로는, 무증상 갑상 선 기능저하증에 취약한 사람들이 요오드 과다섭취 등 위험요인에 장기간 노출되면서, 다른 지역에 비해 이 른 시기에 대부분에서 무증상 갑상선 기능저하증으로 진행되어 어느 연령대 이상에서는 더 이상 유병률의 증가가 관찰되지 않을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 또 다른 설명으로는 갑상선 기능이 정상인 사람들이 그렇 지 않은 사람보다 많은 수에서 85세 이상의 초고령까 지 생존하여, 전체 노인군에서 갑상선 기능 이상을 가 진 사람이 상대적으로 적을 가능성을 생각해 볼 수 있 다. 또한 KLoSHA 연구 대상자 중 85세 이상의 초고령 자들은 연구에 자발적으로 참여한 사람들로서 비교적 건강한 노인이 선택적으로 포함됐을 수 있다는 연구상 의 한계점도 남아 있어 향후 동일한 집단에 대한 추가 적인 연구가 필요하다.

여러 역학 연구를 통해서 여성에서 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률이 높다는 사실이 알려져 왔다. 이러한 현상에 대한 명백한 설명은 아직까지는 없으나, 폐경 후 여성을 대상으로 한 소규모 연구에서 에스트 로젠 호르몬 대체 요법이 혈중 갑상선 결합 단백과 TSH의 농도를 올린다는 결과가 보고된 바 있어, 30) 여 성 호르몬이 갑상선 기능에 직간접적으로 영향을 끼칠 가능성을 생각해 볼 수 있다. 본 연구 결과에서도 여성 에서 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률이 남성보다 높게 관찰되었다. 그러나 여성군에서는 연령과 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률 간의 연관성이 뚜렷하지 않았고 경향성 정도를 확인할 수 있었다. 여성이 남성 에 비해 뚜렷한 연관성을 보이지 않은 것은 여성 호르 몬 등 다른 요인에 의한 교란작용을 제거하지 못한 것 도 하나의 이유가 될 수 있어, 여성의 폐경 여부나 호르 몬 치료 등의 변수를 고려한 추가 분석이 필요하겠다. 이번 연구에서 항 TPO 항체의 양성률은 무증상 갑

이번 연구에서 항 TPO 항체의 양성률은 무증상 갑 상선 기능저하증에서 높았으며, TSH가 높은 군에서 유의하게 높은 결과를 보였다. 전체적인 항 TPO 항체 의 양성률은 기존 연구들의 결과와 비슷한 수준이지만, 무증상 갑상선 기능저하증에서의 항 TPO 항체의 양성률은 기존 연구들에서 보다 낮은 수치를 보이고 있다. 23-25) 이번 연구의 항 TPO 항체의 양성률이 기존 보고들과 차이를 보이는 이유를 정확히 알 수는 없었으나, 항 TPO 항체의 양성률이 지역, 인종, 요오드 섭취량에 따라 다양하게 보고되었음을 감안할 때, 34,31) 항 TPO 항체 양성률에 영향을 미치는 우리나라 인구집단의 지역적 혹은 인종적인 특성이 있을 것으로 짐작해볼 수 있겠다.

본 연구에서 노인 인구 분석을 위해 사용한 KLoSHA 대상군에서 남성 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 17.7%로 예상보다 높았다. 이러한 차이를 설명하는데 KLoSHA 연구가 진행된 성남이라는 지역적 특성이존재할 가능성을 배제할 수 없었으며, 실제로 안성 코호트의 같은 연령대(65~70세) 남성과 비교해도 두 코호트간 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률에 어느 정도 차이를 보였다(17.6% vs 10.8%; p=0.058). 이러한 이유로 아직까지는 KLoSHA 연구의 노인 남성 인구에서나타난 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률을 우리나라 노인 남성에서의 유병률로 일반화 할 수는 없겠다.

무증상 갑상선 기능저하증은 임상적 증상이 동반되지 않는 경우가 대부분으로 TSH 농도만으로 진단하게된다. 하지만 혈중 TSH 농도는 약물 복용이나 무증상갑상선 질환 여부에 따라 일시적으로 이상 소견을 보일 수 있으며, 정상적으로도 일중 변동이 있는 것으로알려져 있다.³²⁾ 따라서 TSH 수치에서 이상소견이 보일 경우 약물 복용력이나 갑상선 질환의 여부 등에 대해 조사해야 하며 이 경우 TSH 재측정이 필요하다.³³⁾ 본 연구에서는 갑상선 질환과 관련된 과거력이나 약물 복용력이 있는 경우를 제외하였으나, 그 밖의 약물 복용 여부나 기타 내분비 질환의 과거력을 배제할 수 없었고, TSH 수치가 비정상인 경우에 대한 TSH의 재확인이 이루어지지 않아, 이번 연구의 결과를 해석하는데 한계로 남아 있다.

이상을 요약하면, 우리나라 40세 이상의 성인에서 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 11.7%이며 65세 이상 고령군에서 17.3%으로 나타났다. 무증상 갑상선 기능저하증의 유병률은 연령이 증가할수록 증가하였 고, 65세 이상의 고령군에서는 증가 경향이 뚜렷하지 않았다.

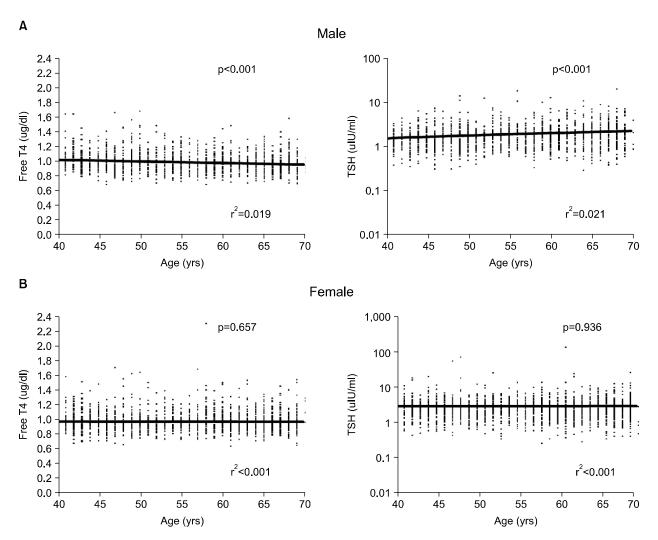
중심 단어: 무증상 갑상선 기능저하증, 유병률, 지역 사회.

References

- 1) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977;7(6):481-93.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160(4):526-34.
- 3) Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87(2):489-99.
- 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(3):765-69.
- Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med 2006;354(26):2783-93.
- 6) Vanderpump MP, Tunbridge WM, 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 Whickham survey. Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):55-68.
- Konno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N & Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. J Clin Endocrinol Metab 1994;78(2):393-7.
- 8) Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. Int J Cardiol 2008;125(1):41-8.
- Asvold BO, Bjøro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum TSH concentration within the reference range: a population-based study. J Clin Endocrin Metab 2007; 92(3):841-5.
- 10) Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. J Intern Med 2006;260(1): 53-61.
- Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005;165(21): 2467-72.
- 12) Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, B?low I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(7):4019-24.
- 13) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000;132(4): 270-278.

- 14) Park HY, Lee SI, Kim WB, Kim SY, Cho BY, Lee HK, et al. A study on the urinary iodine excretion in normal subjects and patients with thyroid disease. J Korean Soc Endocrinol 1995; 10(4):386-94
- 15) Choi JK, Kim JS, Hwang CH, Kim DH, Hwang SW, Cho BL, et al. Subclinical hypothyroidism and coronary risk factors in women above 55 years. J Korean Acad Fam Med 2002;23(1): 96-103.
- 16) Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, Jung CH, Kim SW, Yun EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. Arch Med Res 2006;37(4):511-516.
- 17) Park KS, Oh KJ, Kang DJ, Park KC, Kim MJ, Lee YJ. Plasma Lipid Concentrations and Blood Pressure in Women with Subclinical Hypothyroidism. J Korean Acad Fam Med 2003; 24(12):1110-1116.
- 18) Chung JH, Kim BJ, Choi YH, Shin MH, Kim SH, Min YK, et al. Prevalence of thyrotoxicosis and hypothyroidism in the subjects for health check-up. J Korean Soc Endocrinol 1999; 14(2):301-13.
- 19) Jung CH, Sung KC, Shin HS, Rhee EJ, Lee WY, Kim BS, et al. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea. Korean J Intern Med 2003;18(3):146-53.
- 20) Oh MK, Cheon KS, Jung SM, Ryu DS, Park MS, Cheong SS, et al. Prevalence of thyroid diseases among adult for health check - up in a Youngdong area of Kwangwon province. J Korean Acad Fam Med 2001;22(9):1363-74.
- 21) Shin C, Abbott RD, Lee H, Kim J, Kimm K. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean health and genome study. J Hum Hypertens 2004;18(10):717-23.
- 22) Park JH, Lim S, Lim JY, Kim KI, Han MK, Yoon IY, et al. An overview of the Korean longitudinal study on health and aging. Psychiatry Invest 2007;4:84-95.
- 23) Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51(3):361-7.
- 24) Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek

- AL, Kiemeney LA, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. Clin Chem 2006;52(1):104-11.
- 25) Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National health and nutrition examination survey III thyroidstimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(11):4236-40.
- 26) Gregerman RI, Gaffney GW, Shock NW, Crowder SE. Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age. J Clin Invest 1962;41(11):2065-74.
- 27) Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. Endocr Rev 1995;16(6):686-715.
- 28) Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58(1):36-42.
- 29) Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. J Clin Endocrinol Metab 1993;77(5):1130-4.
- 30) Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med 2001; 344(23):1743-9.
- 31) Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, G S Rubio I, Galr?o AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. Eur J Endocrinol 2008;159(3):
- 32) Samuels MH, Veldhuis JD, Henry P, Ridgway EC. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile release of thyroidstimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and alpha-subunit. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71(2):425-32.
- 33) 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(2): 228-38.



Supplementary Figure. Correlation between age and thyroid hormone in Ansung cohort.