

# 非甲狀腺疾病症候群之醫療困境

王惠芳 林宏達<sup>1,2</sup>

羅東聖母醫院 新陳代謝科

<sup>1</sup>台北榮民總醫院 內科部 新陳代謝科

<sup>2</sup>國立陽明大學醫學院

## 摘要

非甲狀腺疾病症候群 (non-thyroidal illness syndrome, NTIS) 患者之內分泌檢驗數據，依病情嚴重程度而有多樣的變化。初期表現為血中三碘甲狀腺素濃度偏低，逆三碘甲狀腺素濃度偏高，疾病的持續進一步使血中甲狀腺素濃度下降，疾病嚴重時游離四碘甲狀腺素與甲狀腺促素濃度亦會降低。作用機轉包括周邊相關激素的代謝異常、血液中結合蛋白質濃度的改變、球蛋白與激素結合力下降、下視丘與腦垂體功能失調，以及藥物對腦垂體分泌甲狀腺促素的干擾。病患的甲狀腺功能是否正常，以及是否需要補充激素仍有許多爭議。本文綜述正反雙方不同之意見，並突顯此醫療困境。

關鍵詞：非甲狀腺疾病症候群 ( Non-thyroidal illness syndrome, NTIS )

三碘甲狀腺素 ( Triiodothyronine, T3 )

逆三碘甲狀腺素 ( Reverse triiodothyronine, rT3 )

甲狀腺素 ( Thyroxine, T4 )

甲狀腺促素 ( Thyrotropin, TSH )

## 前言

許多非甲狀腺疾病伴隨異常甲狀腺功能檢驗結果，主要表現特徵為血中三碘甲狀腺素 ( triiodothyronine, T3 ) 濃度偏低，與逆三碘甲狀腺素 ( reverse triiodothyronine, rT3 ) 濃度偏高，當疾病愈趨嚴重時，血中甲狀腺素 ( thyroxine, T4 ) 濃度會隨之降低，但甲狀腺促素 ( thyrotropin, TSH ) 濃度並未明顯上升，統稱為甲狀腺正能病症 ( euthyroid sick syndrome )<sup>1</sup>。但病患此時甲狀腺功能

是否正常仍有諸多爭議，有些學者因而採用較中性的名詞—非甲狀腺疾病症候群 ( non-thyroidal illness syndrome, NTIS )<sup>2</sup>。對於這類病患是否該給予甲狀腺素治療一直受到各界的討論。

## 非甲狀腺疾病症候群之內分泌荷爾蒙變化

下視丘分泌甲釋素 ( thyrotropin-releasing hormone, TRH )，刺激腦垂體前葉分泌 TSH，TSH 刺激甲狀腺濾泡細胞分泌 T4 和 T3，T4 和 T3 皆

可對於下視丘與腦垂體形成負向回饋，構成下視丘—腦垂體—甲狀腺迴路。已知人體周邊組織有三種去碘酶 (deiodinase) D1、D2及D3。D1分佈在甲狀腺、肝臟和腎臟，主要作用是將T4外環去除一個碘，轉變成為活性較強的T3；D2分佈在腦部、腦垂體前葉、甲狀腺與橫紋肌，對於進入腦垂體前葉的T4，D2將其轉變成為T3，形成負向回饋；D3表現於腦部、皮膚、孕婦子宮、胎盤及胎兒組織，可將T4內環去除一個碘形成rT3，或將T3轉變成為二碘甲狀腺素 (3,3'-diiodothyronine, T2)，去除甲狀腺素活性<sup>3</sup>。T3和T4構造上的差異，在於T3外環特定位置上少了一個碘，其活性較強，而血中T3只有20%由甲狀腺直接分泌，其餘主要來源為進入肝臟之T4經過D1作用轉換而成<sup>4</sup>。

長期飢餓或罹患重症，如敗血性休克、心肌梗塞、燒燙傷、嚴重創傷、器官移植後等病患，其血清中的激素濃度因疾病嚴重程度而有不同的變化。腦垂體前葉激素的分泌能力在疾病初期尚能維持或呈現增強趨勢，之後逐漸減弱，直到病況緩解才慢慢恢復<sup>5</sup>。周邊組織產生的激素，除了皮質醇(cortisol)以外，皆呈現下降趨勢<sup>6-7</sup>。以甲狀腺相關激素為例，隨著非甲狀腺疾病嚴重程度之差異可略分為三期(表一)<sup>1-3,8,9</sup>。第一期的變化與周邊組織(尤其是肝臟)D1活性下降有關，使得T4轉為T3降低，伴隨rT3濃度增加，若檢測血液只見T3下降，T4仍在正常範圍，稱為低三碘甲狀腺素症(low T3 syndrome)；隨著飢餓或病程延長進入第二期的變化，血液T3濃度降得更低，rT3濃度持續增加但速度趨緩，血中T4濃度也開始下降，形成所謂低四碘甲狀腺素症

表一：非甲狀腺疾病症候群患者血清激素濃度之變化

激素	第一期	第二期	第三期
三碘甲狀腺素 T3	↓	↓↓	↓↓↓
逆三碘甲狀腺素 rT3	↑	↑↑	Variable
甲狀腺素 T4	→	↓	↓↓
游離四碘甲狀腺素 free T4	→	↑	↓
甲促素 TSH	→	→	↓

↑血清濃度上升

→血清濃度於正常範圍

↓血清濃度下降

(low T4 syndrome)，此階段雖然T3與T4在血液中的濃度偏低，TSH濃度卻沒有明顯上升；第三期的變化出現在疾病愈趨嚴重時，血液中游離四碘甲狀腺素(free T4)和TSH濃度皆下降。

## 非甲狀腺疾病症候群之甲狀腺功能

過去的文獻中，關於非甲狀腺疾病症候群病患的甲狀腺功能是否正常，有著不同的看法；認為甲狀腺功能正常者的論點包括：在TSH仍為正常的情況下，病患應是處於正常甲狀腺功能的狀態<sup>10</sup>；在非甲狀腺疾病症候群患者上所見偏低的T3與T4，可能是實驗室造成的誤差<sup>11,12</sup>，而在非甲狀腺疾病初發之階段，血中游離四碘甲狀腺素(free T4)與游離三碘甲狀腺素(free T3)濃度也不一定降低<sup>13-15</sup>。此外，血中可能出現如大量脂肪酸，或各種細胞間素，抑制四碘甲狀腺素結合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)與T4結合，以致血中T4濃度降低，然病患的free T4初期可能增加，隨後又降到正常範圍，由此亦推測病患應是處於正常甲狀腺功能之狀態<sup>10</sup>。

認為甲狀腺功能低下者的論點，如T4進入周邊細胞的能力下降，轉變為T3的機會因此減少<sup>2</sup>；若非甲狀腺疾病持續惡化，此階段的患者血中free T3濃度亦會隨之下降<sup>13</sup>，而TBG在血液中被蛋白質分解酶分解而減少，導致血中T4濃度下降<sup>16,17</sup>。在疾病延長的階段，TSH血中濃度未見攀升，可能與下視丘分泌TRH減少、發炎反應產生了各種細胞間素、或使用會抑制腦垂體分泌TSH的藥物有關<sup>2,10,18</sup>。但嚴重非甲狀腺疾患的TSH很少降到0.05 μU/mL以下，當病況有起色時，TSH會開始爬升，顯示在罹病期間腦垂體分泌TSH的能力呈現暫時受到壓抑的狀態<sup>10,13,19</sup>。在大白鼠動物模型中，已知T4進入肝細胞轉換成T3，必須倚賴特殊蛋白質以耗費能量方式才可順利完成<sup>20</sup>，這可能間接促使這群重症患者周邊組織處在甲狀腺功能低落的狀態<sup>21</sup>。DeGroot認為非甲狀腺疾病症候群的臨床特徵，源於下視丘與腦垂體功能失調，使病患甲狀腺功能低下<sup>22</sup>，而初期患者血中TSH濃度可維持在正常範圍，起因於腦垂體尚有足夠能力將T4轉換為T3。這論點可從大白鼠動物試驗得到佐證<sup>23</sup>，

而周邊組織相對上處在甲狀腺功能低下的狀況，為何不易從這類病患觀察到典型的臨床症狀？DeGroot 的解釋是典型的臨床症狀原本就發生在甲狀腺功能持續低下數週之後，再者，病患伴隨如心、肺疾病，燒傷等所產生的症狀，很容易掩蓋甲狀腺功能低下的典型表現<sup>21,22</sup>。DeGroot 亦指出採集血液樣本時，些微的肝素有可能導致血中游離脂肪酸大量增加，因而高估 free T4，這點在過去關於非甲狀腺疾病症候群試驗結果的解釋上，可能造成了被疏忽的誤差<sup>21</sup>。

### 非甲狀腺疾病症候群之激素補充

面對非甲狀腺疾病症候群的病患，到底該不該補充激素的問題一直困擾許多臨床醫師。除了上述有關甲狀腺功能正常與否的爭議，過去有許多試驗結果及論點曾被提出，例如：動物模型下補充甲狀腺素，並沒有發現額外的好處<sup>24,25</sup>；Glinoeer 不贊成額外補充甲狀腺素，他認為血液中與甲狀腺素結合的蛋白質既已減少，因此游離態的甲狀腺素可能增加，若再外加 T3 或 T4，恐怕會造成局部組織甲狀腺素過高而影響組織功能，又假使甲狀腺素進入周邊細胞的能力已受損，則補充甲狀腺素的效果也不大<sup>26</sup>。雖然 T3 的補充在動物實驗似乎有顯著改善心臟功能的效果，在人體臨床試驗仍未得到明確證實<sup>27</sup>，但過量的 T3 卻很可能導致心肌缺氧、冠狀動脈痙攣、心律不整、加速蛋白質分解而影響呼吸肌的功能<sup>10,28-30</sup>。有一試驗針對 142 名具有冠狀動脈疾病的年老病患，術後給予 T3 治療，發現這些接受試驗者的血中 T3 濃度和心輸出量提高，全身血管阻抗性降低，但整體預後並沒有改善<sup>31</sup>。另外，研究 44 名接受腎臟移植的病患，術後接受 T3 治療與否，對整體預後沒有顯著的改變<sup>32</sup>。

傳統上認為嚴重非甲狀腺疾病症候群患者的甲狀腺功能應屬正常，即使甲狀腺功能稍低，這可能是人類歷經演化的結果，用來對抗各種壓力，降低能量耗損所採取的一種調適反應，不應有太多的醫療介入<sup>4,10,25</sup>，除非病患為孕婦、意識昏迷、具有下視丘或腦垂體方面之疾病，或者其偏低之甲狀腺素伴有 TSH 濃度  $5 \mu \text{U/mL}$  以上才考慮補充甲狀腺素<sup>10,26</sup>。

過去的研究發現長期處於重大生理壓力下，下視丘 TRH 分泌量會逐漸地減少<sup>5</sup>。DeGroot 認為雖然目前尚缺乏明顯療效，但也沒有證據顯示激素治療明顯有害，除非遇到病患具有使用甲狀腺激素的禁忌症，如嚴重心衰竭或心律不整，否則對於這些患者應該考慮補充相關的激素，他認為這樣的病人已進入生死存亡之關鍵期，沒有太多時間可以等待，因此所有可能的機會都不應放棄<sup>2,21,22</sup>。而 Van den Berghe 等人認為加護醫療的積極介入，使得人類對抗疾病的過程延長，初期的生理變化也許是應付壓力的表現，一旦依賴加護照護長達十日以上，患者就有可能產生耗竭症候群 (wasting syndrome)<sup>5</sup>，即使不斷提供營養，身體蛋白質依然持續崩解，伴隨胰島素抵抗、高血糖、高血鈣、細胞內水份與鉀離子流失，後期病患呼吸肌萎縮以致無法脫離呼吸器，這些臨床發展跟最初病患所罹患的疾病已無太大關連，但與疾病的病程很有相關。此時患者神經內分泌功能失調所表現的結果，對人體不再具有保護功能，醫療者應該給予矯正。這就如同血糖的控制，已知此階段的病患若血糖嚴格控制在  $110 \text{mg/dL}$  以下，將可以大幅降低死亡率<sup>33</sup>。

除此之外，dopamine 被證實具有抑制腦垂體分泌 TSH 的能力，病患在最初使用 dopamine ( $5 \mu \text{g/kg/min}$ ) 24 小時內可見到血中 TSH 濃度下降<sup>18</sup>，不排除有部分病危病患其甲狀腺功能低下可能與人為醫療相關，對於這些患者也許應該考慮及時補充甲狀腺素<sup>21</sup>。在大白鼠的動物實驗中，發現 T3 治療可以降低敗血症導致的需氧量<sup>34</sup>。Bettendorf 等人針對 40 名接受開心手術的孩童設計一雙盲隨機安慰劑控制的臨床試驗，發現術後接受 T3 治療的孩童，其心臟功能較佳，接受加護照護的期間縮短，而且術後甲狀腺功能的恢復並不受影響<sup>35</sup>。T3 補充的時機不宜過早，否則可能導致腎上腺素和去甲腎上腺素血中濃度上升而增加死亡率<sup>36,37</sup>。DeGroot 建議當病患的 T4 降到  $4 \mu \text{g/dL}$  以下，應該補充 T3，在最初三至四天可以給予稍高劑量 ( $75 \mu \text{g/day}$ )，之後改成維持劑量 ( $50 \mu \text{g/day}$ )，但必須密集監測血中 T3 濃度，使維持在  $70-100 \text{ng/dL}$ ，並適時調整藥物劑量<sup>2,21,22</sup>。不建議直接補充 T4 的理由在於先前的

試驗指出，T4 抑制腦垂體分泌 TSH 而延緩病患甲狀腺功能的恢復，以致死亡率上升<sup>38,39</sup>。

過去的研究發現，非甲狀腺疾病症候群病患體內常見多種激素失調，因此在補充甲狀腺素之前，必須注意若有腎上腺糖皮質素不足的情況應優先補充之。Van den Berghe 等人認為 TRH 的使用優於甲狀腺素的直接添加，因為這些患者本身仍存下視丘—腦垂體—甲狀腺迴路負向迴饋機制，以 TRH 取代 T3 的直接補充，比較不會有人為造成過多甲狀腺素的顧慮<sup>5,40</sup>，若 TRH 與 GH-releasing peptide 合併使用，不僅使腦垂體分泌 TSH 總量增加，還可改善 TSH 分泌的模式，並且避免產生過多 rT3<sup>5,40-42</sup>。

## 結語

對於非甲狀腺疾病症候群患者的治療，甲狀腺相關激素的補充端視病患是否已進入 free T4 或 TSH 偏低的階段。然而，激素的給予只是整體處置之一環，並不代表醫療的全部，面對這群重症患者，更應留意其過去病史與相關家族史，尤其是病患曾下視丘、腦垂體或甲狀腺方面的疾病、曾接受過甲狀腺手術或放射碘治療、依賴加護照護長達十日以上尤其併有意識昏迷者，或是患者為一孕婦，推測其可能併發早產、或合併呼吸窘迫症候群者，除非病患具有使用甲狀腺激素的禁忌症，如嚴重心衰竭或心律不整，傾向建議考慮補充相關的激素。過去的研究，贊成與反對者所持之論點皆根據小規模的臨床試驗報告，而非對照、非隨機取樣，以及研究對象的疾病種類與病情嚴重程度不一，所得到的結果自不容易比較，我們亦期待未來能有大規模之前瞻性研究，協助臨床醫師跳脫此醫療困境。

## 參考文獻

1. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
2. DeGroot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-64.
3. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23: 38-89.

4. Utiger RD. Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? *Am J Med* 1980; 69: 807-10.
5. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1827-34.
6. Mebis L, Debaveye Y, Visser TJ, Van den Berghe G. Changes within the thyroid axis during the course of critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 807-21.
7. Langouche L, Van den Berghe G. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 771-91.
8. Shin SJ, Tsai JH, Lai YH, Torng JK, Her SS. Low free and total thyroxines in nonthyroidal illnesses. *J Formos Med Assoc* 1986; 85: 133-42.
9. Shin SJ, Tsai JH, Lee YJ, et al. Confirmation of thyrotropin decrease in nonthyroidal illness by sensitive immunoradiometric assay for thyrotropin. *J Formos Med Assoc* 1987; 86: 811-7.
10. Wartofsky L, Stathatos N. The euthyroid sick syndrome: is there a physiologic rationale for thyroid hormone treatment? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1174-9.
11. Kaptein EM, Macintyre SS, Weiner JM, Spencer CA, Nicoloff JT. Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: comparison of eight methods. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1073-7.
12. Franklyn JA, Black EG, Betteridge J, Sheppard MC. Comparison of second and third generation methods for measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 1368-71.
13. Surks MI, Hupart KH, Pan C, Shapiro LE. Normal free thyroxine in critical nonthyroidal illness measured by ultrafiltration of undiluted serum and equilibrium dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1031-9.
14. Chopra IJ. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998; 8: 249-57.
15. Kaptein EM, Grieb DA, Spencer CA, Wheeler WS, Nicoloff JT. Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 764-71.
16. Afandi B, Schussler GC, Arafah A-H, Boutros A, Yap MG, Finkelstein A. Selective consumption of thyroxine-binding globulin during cardiac bypass surgery. *Metabolism* 2000; 49: 270-4.
17. Jirasakuldech B, Schussler GC, Yap MG, Drew H, Josephson A, Michl J. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3996-9.
18. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 731-7.

19. Melmed S, Geola FL, Reed AW, Pekary AE, Park J, Hershman JM. A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 300-6.
20. Vos RA, De Jong M, Bernard BF, Docter R, Krenning EP, Hennemann. Impaired thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine handling by rat hepatocytes in the presence of serum of patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2364-70.
21. DeGroot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin* 2006; 22: 57-86.
22. DeGroot LJ. "Non-thyroidal illness syndrome" is functional central hypothyroidism, and if severe, hormone replacement is appropriate in light of present knowledge. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1163-70.
23. Lim VS, Passo C, Murata Y, Ferrari E, Nakamura H, Refetoff S. Reduced triiodothyronine content in liver but not in pituitary of the uremic rat model: demonstration of changes compatible with thyroid hormone deficiency in liver only. *Endocrinology* 1984; 114: 280-6.
24. Chopra IJ, Huang TS, Boado R, Solomon DH, Chua Teco GN. Evidence against benefit from replacement doses of thyroid hormones in nonthyroidal illness (NTI): studies using turpentine oil-injected rat. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 559-64.
25. Little JS. Effect of thyroid hormone supplementation on survival after bacterial infection. *Endocrinology* 1985; 117: 1431-5.
26. Glinoe D. Comment on dangerous dogmas in medicine-the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2262.
27. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, et al. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1996; 275: 687-92.
28. Bergeron GA, Goldsmith R, Schiller NB. Myocardial infarction, severe reversible ischemia, and shock following excess thyroid administration in a woman with normal coronary arteries. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1450-3.
29. Burman KD, Wartofsky L, Dinterman RE, Kesler P, Wannemacher RW. The effect of T3 and reverse T3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion. *Metabolism* 1979; 28: 805-13.
30. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med* 1979; 300: 579-84.
31. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-7.
32. Acker CG, Flick R, Shapiro R, et al. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis (ATN). *Am J Transplant* 2002; 2: 57-61.
33. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
34. Dulchavsky SA, Hendrick SR, Dutta S. Pulmonary biophysical effects of triiodothyronine augmentation during sepsis-induced hypothyroidism. *Trauma* 1993; 35: 104-9.
35. Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356: 529-34.
36. Madsen M, Smed S, Lennquist S. Relationships between thyroid hormone and catecholamines in experimental trauma. *Acta Clir Scand* 1986; 152: 413-9.
37. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982; 10: 870-5.
38. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1-8.
39. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 2000; 57: 293-8.
40. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 309-19.
41. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1311-23.
42. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, et al. The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 655-69.

# The Dilemma of Non-Thyroidal Illness Syndrome

Huei-Fang Wang, and Hong-Da Lin<sup>1,2</sup>

*Division of Endocrinology and Metabolism,  
Department of Internal Medicine, Lotung St. Mary's Hospital, Lotung, Taiwan*

<sup>1</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism,  
Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan, R.O.C.*

<sup>2</sup>*National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan, R.O.C.*

Many non-thyroidal disorders accompanied by abnormality of thyroid function tests defined as non-thyroidal illness syndrome (NTIS) are characterized by decreasing for serum triiodothyronine (T3), increasing for serum reverse T3, and, in the most severe pattern, dropping for serum thyroxine. Though thyrotropin usually remains normal, hormone changes in NTIS representing "physiologic" or "pathologic" hypothyroid state is still controversial. Our article tried to discuss the issue whether correcting NTIS with thyroid hormones is beneficial. In addition, we may suggest that prospective, randomized, placebo-controlled studies enrolling a large number of patients may provide more evidence in the future. ( J Intern Med Taiwan 2008; 19: 213-218 )