

# 亞臨床甲狀腺疾病

白蕙菁<sup>1</sup> 龔信宗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>新竹國泰醫院 內分泌暨新陳代謝科

<sup>2</sup>國泰綜合醫院 內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

亞臨床甲狀腺疾病 (subclinical thyroid disease) 通常用來描述輕微的甲狀腺功能亢進或甲狀腺功能低下相關疾病。甲促素 (TSH) 是實驗室診斷中最重要的檢驗項目，血清中之 TSH 偏高，但游離四碘甲狀腺素 (free T4) 及三碘甲狀腺素 (T3) 正常者，被定義為亞臨床甲狀腺功能低下 (subclinical hypothyroidism)；而 TSH 低於正常值時，Free T4 及 T3 正常者，定義為亞臨床甲狀腺功能亢進 (subclinical hyperthyroidism)。一般來說，亞臨床甲狀腺功能低下或甲狀腺功能亢進的盛行率在一般人口中，分別為 4%~10% 和 1%~2%。亞臨床甲狀腺疾病隨年齡增加，發生率增加。雖然亞臨床甲狀腺疾病相當常見，臨床的表現不一，治療與否與年齡、TSH 值高低、造成疾病的原因等而有不同的考量，在一般人口中如何篩檢這類亞臨床的疾病目前仍然沒有共識。不過，亞臨床甲狀腺疾病的篩檢，應考慮相關高風險的族群，包括 1) 老年人；2) 有心房顫動病史；3) 曾有甲狀腺疾病史者；4) 已確認為其他自體免疫性疾病者；5) 頸部輻射暴露 (例如，鼻咽癌，放射治療後) 之病患；6) 家族史有疑似為自體免疫性甲狀腺疾病者，以及 7) 具甲狀腺疾病史的懷孕患者等。而對於治療亞臨床甲狀腺疾病的選擇，需要以病患的狀況，個別考慮。亞臨床甲狀腺功能低下者，給予治療可能減少其進展為明顯之甲狀腺功能低下的風險、改善心臟功能，校正血脂異常，緩解衰老和憂鬱情緒等，可依患者個別情況評估是否給予甲狀腺素補充。亞臨床甲狀腺功能亢進者，其治療策略通常是基於 TSH 的高低，考量發展成明顯甲狀腺功能亢進的風險、臨床症狀，以及有無併發可能的心臟血管疾病等。治療方法包括抗甲狀腺藥物或放射性碘，至於甲狀腺腫較大者，可以考慮甲狀腺切除治療。

**關鍵詞：**亞臨床甲狀腺疾病 (Subclinical thyroid disease)  
亞臨床甲狀腺功能低下 (Subclinical hypothyroidism)  
亞臨床甲狀腺功能亢進 (Subclinical hyperthyroidism)

## 前言

甲狀腺疾病是僅次於糖尿病的常見內分泌疾病。在英國，每年約有 25% 的人接受甲狀腺功能檢查<sup>1</sup>，隨著實驗室檢查的敏感性與專一性

越來越好，國人健康檢查的普及，越來越多的  
人檢查出甲狀腺功能的異常。也因此臨床醫師  
更常遇到在健康檢查所發現的輕微的甲狀腺功  
能異常，所謂的亞臨床甲狀腺疾病，針對這些  
患者，臨床上是否有需要治療，治療的好處在

哪？若是不需要治療，是否需要追蹤，預後如何呢？

## 定義

亞臨床甲狀腺疾病是用來描述輕微的甲狀腺功能亢進(subclinical hyperthyroidism)或甲狀腺功能低下(subclinical hypothyroidism)相關患者。甲促素(TSH)是實驗室診斷中最重要之檢驗項目，用以確定亞臨床甲狀腺疾病。血清中之TSH偏高，但游離四碘甲狀腺素(Free T4)及三碘甲狀腺素(T3)正常者，被定義為亞臨床甲狀腺功能低下；而TSH低於正常值時，Free T4及T3正常者，定義為亞臨床甲狀腺功能亢進。TSH正常值根據不同的實驗室檢測方法而有不同，一般來說，TSH正常值範圍多落在0.45~4.5 mIU/L<sup>2</sup>之間。

亞臨床甲狀腺疾病多發生在曾有甲狀腺疾病史、家族史有疑似為自體免疫性甲狀腺疾病者、第1型糖尿病患者、已確認為其他自體免疫性疾病者或頸部輻射暴露史(例如，鼻咽癌，放射治療後)之病患。

TSH的分泌也會受到許多生理因素，懷孕，藥物，甚至飲食的影響。TSH的分泌在睡眠開始後分泌達到最高，在凌晨達到高峰；夜班工作者，或是劇烈運動後，TSH分泌減低。另外，在非甲狀腺疾病引起的疾患(non-thyroidal illness)以及懷孕都可能影響TSH的分泌。在非甲狀腺疾病，例如因病情嚴重而住入加護病房的患者，或因為病情需要使用升壓劑(e.g., Dopamine and possibly dobutamine)或使用類固醇等藥物者，都可能造成TSH值偏低；如果在疾病恢復期則可能出現TSH值偏高。懷孕期間因為荷爾蒙的影響，TSH值較未懷孕時偏低，根據2011年底由美國甲狀腺協會(American Thyroid Association, ATA)<sup>3</sup>建議懷孕期間TSH正常值分別為第一孕期：0.1~2.5 mIU/L；第二孕期：0.2~3.0 mIU/L；第三孕期：0.3~3.0 mIU/L。其他藥物例如心律不整用藥(e.g., amiodarone)、鋰鹽(Lithium)、抗癲癇藥物(anticonvulsants)等以及食物中碘(iodine)攝取的高低都可能影響甲狀腺的功能。因此，甲狀腺功能異常通常要有兩次實驗室

檢查異常來證實，一般建議在3~6個月的間隔下，再檢查一次甲狀腺功能來確定診斷。

## 亞臨床甲狀腺功能低下

### 一、盛行率

亞臨床甲狀腺功能低下的盛行率在西方人口中，約為4%~10%<sup>4-5</sup>。在台灣，過去報告的亞臨床甲狀腺功能低下的盛行率約1.6%<sup>6</sup>，但是在近期的報告中，盛行率達4.5%<sup>7</sup>。每一篇報告因為參與研究的人員的性別，年齡不同，以及每篇研究所設定的TSH標準不同，結果差異相當大。在第三次美國國家健康與營養調查(NHANES III)報告中，針對13,344位沒有疾病“disease-free”狀況下人群的調查中發現，亞臨床甲狀腺功能低下在白人、墨西哥美國人的盛行率高於非裔美國人，而且TSH的值隨年齡增加而增加<sup>8</sup>，有報告顯示在大於60歲的老年人口可以高達20%<sup>9</sup>。

### 二、原因

最常見的亞臨床甲狀腺功能低下的原因是患者原本就有甲狀腺功能低下，而沒有接受適當的甲狀腺素補充。其他常見原因尚有自體免疫甲狀腺炎(橋本氏甲狀腺炎)、過去有接受過放射碘治療或是甲狀腺手術的患者、亞急性或產後甲狀腺炎以及因為其他嚴重疾病住院患者的恢復期；或者因為其他疾病接受過頸部放射治療或是某些藥物治療的患者，這些藥物可能造成甲狀腺發炎而刺激或減少甲狀腺功能，或者影響甲狀腺素的代謝而引起甲狀腺功能的異常，例如：鋰鹽(Lithium)、類固醇(glucocorticoids)、心律不整用藥(e.g., amiodarone)、干擾素(interferon)、sunitinib、抗癲癇藥物(anticonvulsants)等等。

### 三、臨床影響

亞臨床甲狀腺功能低下臨床表現通常是沒有症狀或是僅相當輕微的症狀。這些症狀包括疲倦無力，皮膚乾燥，怕冷，便秘，抽筋及思考減緩，記憶力差等等非特異性症狀。在一個25,862人參與的研究中發現，甲狀腺功能正常

的人有12.1%有症狀，在甲狀腺功能明顯低下的人有16.7%有症狀，而亞臨床甲狀腺功能低下者則有13.7%的人有症狀<sup>10</sup>。一般來說，TSH在4.5~10 mIU/L之間的患者通常沒有明顯的臨床症狀。

臨床上要考慮這類患者進展為明顯之甲狀腺功能低下的機會約每年2~5%。一般來說，進展為明顯的甲狀腺功能低下的機會與TSH值成正比。根據觀察，患者TSH值越高，年齡越大，女性以及甲狀腺抗體(anti-TPO Ab, anti-thyroid peroxidase antibody)的存在，有比較高的機會進展成為明顯的甲狀腺功能低下。在一個追蹤20年的研究中Whickham study<sup>11</sup>，如果患者只有TSH偏高，每年進展為明顯甲狀腺功能低下的機會為3%；如果患者TSH偏高，而且甲狀腺抗體呈陽性，每年進展為明顯甲狀腺功能低下的機會為4.3%。相對的，在沒有補充甲狀腺荷爾蒙的狀況下，約有5%的患者，TSH在一年內恢復正常<sup>9</sup>；另一篇報告在追蹤四年後有37.4%的患者，TSH恢復正常<sup>12</sup>。

亞臨床甲狀腺功能低下大部分沒有症狀，但是在TSH值大於10 mIU/L的患者，有部分研究觀察到可能影響心臟功能(減低心肌收縮力<sup>13</sup>)，增加動脈硬化疾病(包括冠狀心臟疾病)以及心血管死亡率<sup>14</sup>，提高總膽固醇和壞的膽固醇，也似乎與痴呆以及憂鬱情緒等有關而影響生活品質。以台灣某健檢機構10年來的資料分析後發現：亞臨床甲狀腺功能低下的患者，其總死亡率和心血管疾病發生率分別為甲狀腺功能正常者的1.3和1.68倍<sup>6</sup>。然而目前這些證據尚不足以定論其絕對的相關性，可能與每篇研究人員的年齡，TSH值定義不同有關。例如，年紀較輕的人(<80 y/o)，TSH越高(>10 mIU/L)，有比較高的機會有缺血性心臟疾病及心衰竭的發生；而年紀大(>80y/o)，TSH越高，因為心血管疾病而死亡的風險反而減少<sup>15</sup>。目前知道，甲狀腺素會刺激膽固醇合成的主要酵素，hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase，而增加膽固醇的合成<sup>16</sup>。另一方面，甲狀腺素也會增加LDL-C receptor gene的表現<sup>17</sup>；在亞臨床甲狀腺功能低下的患者，觀察到血管內皮功能不良，

推論可能由於血中膽固醇偏高，導致氧化壓力，進一步影響血管內皮功能<sup>18</sup>。

在懷孕婦女中約有2.3%的人有亞臨床甲狀腺功能低下的問題<sup>19-20</sup>，懷孕婦女亞臨床甲狀腺功能低下定義為Free T4正常合併TSH介於2.5~10 mIU/L之間，其中約有將近50%的婦女可以檢測到有甲狀腺抗體的存在。胎兒在18~20周前，需要依賴母親的甲狀腺荷爾蒙，甲狀腺荷爾蒙與胎兒的神經發展有關，進而影響小朋友日後的智力發展；同時也發現亞臨床甲狀腺功能低下的婦女，胎兒死亡率以及母親高血壓的機率有偏高的趨勢<sup>21</sup>

#### 四、治療

給予亞臨床甲狀腺功能低下患者補充甲狀腺素，有報告似乎可以降低總膽固醇以及壞的膽固醇(LDL-C)，改善血管內皮以及心臟功能；但某些報告卻沒有觀察到此現象。根據2002年9月在美國由美國甲狀腺協會(American Thyroid Association, ATA)、美國內分泌專家(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)、內分泌學會(Endocrine society)所舉辦的討論會中建議<sup>2</sup>，臨床上，對於TSH偏高患者，可以在2週後至3個月內再次檢測TSH以及free T4。同時評估臨床症狀、過去甲狀腺疾病史(有無接受過放射碘或甲狀腺手術)、甲狀腺有無腫大以及家族甲狀腺疾病史，也建議評估患者過去血中膽固醇數值等，以考量是否給予治療。目前對於TSH在4.5~10 mIU/L的患者，除孕婦外，並沒有建議常規給予補充甲狀腺素治療，但須在6~12個月再追蹤TSH；如果患者有相關症狀，可以給予3~4個月的甲狀腺素治療看看，如果症狀改善再給予繼續治療。對於TSH大於10 mIU/L的患者，每年約有5%的人進展為明顯甲狀腺低下，給予甲狀腺素補充治療是合理的，但是對於治療後是否改善血中膽固醇，是否改善症狀以及心血管功能仍然沒有定論(請參見圖一)。而在亞臨床甲狀腺功能低下，尤其是甲狀腺抗體陽性的孕婦，建議給予甲狀腺素治療，每6~8週追蹤TSH以調整甲狀腺素的劑量<sup>[3]</sup>。

## 亞臨床甲狀腺功能亢進

### 一、盛行率

亞臨床甲狀腺功能亢進的盛行率在西方人口中，約為1%~2%，比亞臨床甲狀腺功能低下的患者少五倍。在台灣，亞臨床甲狀腺功能亢進的盛行率有報告約2.6%<sup>7</sup>。在第三次美國國家健康與營養調查報告中也發現亞臨床甲狀腺亢進盛行率隨年齡增加而增加，其中75%的患者，TSH值都在0.1~0.45 mIU/L<sup>8</sup>，其中以女性，非裔美國人<sup>9</sup>以及飲食中碘攝取較少<sup>22</sup>的人口亞臨床甲狀腺功能亢進者比較多。

### 二、原因

亞臨床甲狀腺功能亢進根據TSH高低，可分為Grade I亞臨床甲狀腺功能亢進，指的是TSH值在0.1~0.45 mIU/L之間；Grade II亞臨床甲狀腺功能亢進指的是TSH值小於0.1 mIU/L的患者。Grade II亞臨床甲狀腺功能亢進有較多的是內生性的甲狀腺功能亢進，例如Graves' disease，功能性甲狀腺結節腫或是毒性多發性結節腫等；臨床上Grade I亞臨床甲狀腺功能亢進佔大多數，最常見的原因是患者原本就有甲狀腺功能低下，接受了過量的甲狀腺素補充；造成偏低的TSH的情況尚包括：非甲狀腺疾病(non-thyroidal illness)造成或接受某些非甲狀腺藥物治療的患者，例如：口服鴉片類藥物(e.g., tramadol)、類固醇(glucocorticoids)、levodopa、dopamine、心律不整用藥(e.g., amiodarone)或含碘的顯影劑(iodine-containing contrast media)等都可能造成。

### 三、臨床影響

亞臨床甲狀腺功能亢進的患者可以出現焦慮，體重減輕，怕熱，手足顫抖，多汗，睡眠差，記憶力減退以及情感性疾病等症狀；Grade I亞臨床甲狀腺亢進臨床表現通常是沒有症狀或是僅相當輕微的症狀，進展為明顯甲狀腺功能亢進的機會不大，而且有報告76%患者一年後TSH恢復正常。Grade II亞臨床甲狀腺功能亢進則每年約有1~2%的機會進展為明顯甲狀腺功能

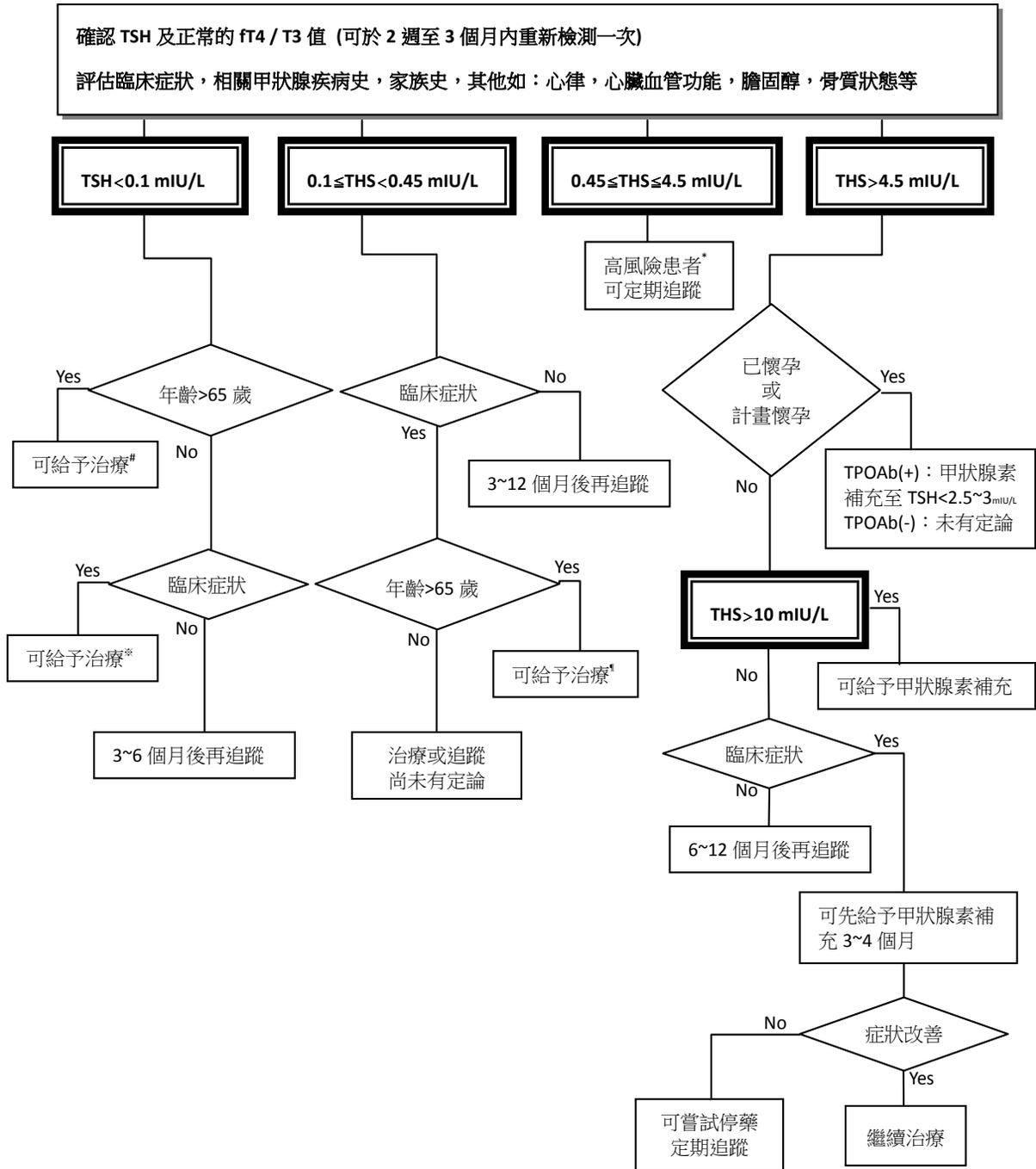
亢進；大部份(87.5%)則恢復為Grade I亞臨床甲狀腺亢進<sup>9</sup>。

在內生性亞臨床甲狀腺亢進或使用甲狀腺素的患者，觀察到平均心跳增加而且增加心房期外收縮的機會；甲狀腺素也可以經由舒張小動脈，減低週邊血管阻力，進而減少舒張期血壓，增加腎素(Renin)以及醛固酮(aldosterone)的分泌，經腎臟吸收鈉鹽，增加血液容積，最終增加心輸出量(cardiac output)。同時亞臨床甲狀腺功能亢進患者常存在心臟舒張功能異常，並減低運動耐受性。針對Grade II亞臨床甲狀腺亢進的患者，已經有多篇研究證實增加心房顫動的機會(增加2~3倍)<sup>23</sup>以及心血管疾病的死亡率<sup>24-25</sup>，而且在年齡越大的患者越明顯。在停經婦女，也有報告指出亞臨床甲狀腺功能亢進的患者，骨質密度以及骨折的風險增加<sup>26-27</sup>。其他有報告甚至指出，癡呆的比率在亞臨床甲狀腺功能亢進的患者增加3.5倍<sup>28</sup>，但也有報告並沒有此關聯性。也有報告指出甲狀腺亢進與飯後血糖的增高和胰島素阻抗的狀況相關<sup>29</sup>。

在懷孕婦女，曾報告約有0.1~1%的孕婦被診斷有Graves' disease<sup>30</sup>，其中0.6%以亞臨床甲狀腺功能亢進表現。相對的，約有1~3%的懷孕婦女由於升高的HCG，導致在懷孕時出現短暫性的甲狀腺亢進，其中以非裔美國人以及懷有多胞胎的婦女較為常見。臨床上，除了看有無甲狀腺疾病史，甲狀腺腫或甲狀腺眼病變來鑑別以外，TSH receptor antibody也可用來做為鑑別診斷。目前在亞臨床甲狀腺亢進的孕婦，並沒有觀察到有造成不好的懷孕後遺症<sup>[31]</sup>，因此也不建議治療。

### 四、治療

對於TSH偏低的患者，建議檢測free T4。亞臨床甲狀腺功能亢進的患者，若有合併有心房顫動或心臟疾病，建議在2週內再檢測一次；若沒有明顯症狀或是合併心臟疾病，則於3個月內再檢測一次。TSH值在0.1~0.45 mIU/L間，臨床沒有症狀也沒有心房顫動或心臟疾病，建議3~12個月再追蹤，其中，有甲狀腺結節的患者或有大量攝取含碘食物，藥物或顯



\* 高風險患者: 1) 老年人; 2) 心房顫動病史的患者; 3) 曾有甲狀腺疾病史者; 4) 已確認為其他自體免疫性疾病者; 5) 頸部輻射暴露 (例如, 鼻咽癌, 放射治療後) 之病患; 6) 家族史疑似為自體免疫性甲狀腺疾病者以及 7) 具甲狀腺疾病史的懷孕患者等。

內源性亞臨床甲狀腺亢進患者, 可藉由甲狀腺超音波或放射同位素碘攝影 (radioisotope image) 評估原因。

¶ 年齡 > 65 歲者, 合併臨床症狀, 心房顫動或心臟疾病, 以及停經後之女性有骨質疏鬆風險者, 可給予治療。但未證實其好處。

# 年齡 > 65 歲者, 合併臨床症狀, 心房顫動或心臟疾病, 以及停經後之女性有骨質疏鬆風險者, 可給予治療。

Graves disease: 建議抗甲狀腺藥物治療或考慮放射碘治療 (因為可能緩解)。

Toxic MNG or adenoma: 建議放射碘治療。

※ 年齡 < 65 歲者, 合併臨床症狀, 心房顫動或心臟疾病, 可給予抗甲狀腺藥物治療 (因為可能緩解)。

圖一: 亞臨床甲狀腺疾病治療流程圖。

影劑者，可能增加進展為明顯甲狀腺亢進的可能，需要比較密集的追蹤。

外源性亞臨床甲狀腺亢進患者，要先了解患者為何服用甲狀腺素，是否是因為甲狀腺癌或甲狀腺結節需要使用甲狀腺素抑制療法；如果是因為甲狀腺低下補充甲狀腺素，建議維持TSH在正常範圍即可。

內生性亞臨床甲狀腺亢進患者，TSH值在0.1~0.45 mIU/L間者，即便是合併心房顫動，治療是否有好處，仍沒有足夠的證據證實；但是在年紀大的患者，因為可能增加心血管死亡率，可以考慮治療。TSH值小於0.1 mIU/L的內源性亞臨床甲狀腺亢進患者，年輕的患者可以根據臨床症狀，以及是否有機會進展為明顯甲狀腺亢進的機會，給予追蹤或治療；TSH值小於0.1 mIU/L，在大於65歲的患者，有臨床症狀以及有心房顫動，心臟疾病或其他心律不整風險的患者，或是有骨質密度減少或疏鬆的風險的患者，可以考慮給予治療；但若是因為骨質密度減少，有報告似乎有減緩骨質密度減少的速度，但都是小型臨床研究報告，目前仍沒有充分證據證實。治療方法包括抗甲狀腺藥物或放射性碘治療，至於甲狀腺腫較大者，可以考慮甲狀腺切除治療（請參見圖一）。

## 結論

亞臨床甲狀腺疾病在現代越來越發達的實驗室檢查以及健康檢查盛行的情況下，未來會越來越多，臨床醫師面臨的抉擇是這個患者未來是否有機會發展成明顯甲狀腺功能異常以及是否需要給予治療。目前的治療策略通常是基於TSH的高低，包括發展成明顯甲狀腺功能異常的風險、臨床症狀，以及併發的疾病來判斷。亞臨床甲狀腺功能低下者，如果是懷孕婦女，建議給予甲狀腺素治療，維持TSH值小於2.5~3 mIU/L，以改善懷孕風險以及對減低胎兒智能發展不足的風險；如果年紀較輕（例如<65歲），根據症狀，適當治療可能可以改善心臟功能，校正血脂異常，緩解衰老和憂鬱情緒，但長期治療此類亞臨床甲狀腺低下的結果仍未有完整之定論，未來仍需要進一步的研究調查。

亞臨床甲狀腺功能亢進者，如果合併有心房顫動可以給予治療；如果是Grade II亞臨床甲狀腺功能亢進者，合併有骨質疏鬆的停經後婦女，也可考慮給予治療，但仍需更多大型研究給予支持。

## 參考文獻

1. Allahabadi A, Razvi S, Abraham P, Franklyn J. Diagnosis and treatment of primary hypothyroidism. *BMJ* 2009; 338: b725.
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125.
4. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2998-3007.
5. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351-5.
6. Tseng FY, Lin WY, Lin CC. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 730-7.
7. Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J* 2012; 59: 911-7.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, 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; 8: 489-99.
9. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
10. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
11. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
12. 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.
13. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904-14.
14. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical

- hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365-74.
15. Cooper DS. Thyroid disease in the oldest old: the exception to the rule. *JAMA* 2004; 292: 2651-4.
  16. Tian L, Song Y, Xing M, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology* 2010; 52: 1401-9.
  17. Diekman MJ, Anghelescu N, Ender E, Bakker O, Wiersinga WM. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1857-62.
  18. Santi A, Duarte MM, de Menezes CC, Loro VL. Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 856359, 7 pages.
  19. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 41-6.
  20. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1283-92.
  21. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-53.
  22. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229: 415-20.
  23. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
  24. 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.
  25. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-9.
  26. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-6.
  27. 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.
  28. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 733-7.
  29. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 625-30.
  30. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702-55.
  31. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337-41.

# Subclinical Thyroid Disease

Pai Hui-ching<sup>1</sup>, and Gong Shinn-Tzong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Hsinchu Cathay General Hospital;*

<sup>2</sup>*Division of Endocrinology and Metabolism, Cathay General Hospital*

Subclinical thyroid disease is usually used to describe the symptoms of mild hyperthyroidism or hypothyroidism. Thyrotropin (TSH) is the most important laboratory diagnostic test item. High serum TSH with normal free iodine thyroxine (free T4) and triiodothyronine (T3) is defined as subclinical hypothyroidism. Low serum TSH with normal free T4 and T3 is defined as subclinical hyperthyroidism. The prevalence of subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism in the general population is respectively 4~10% and 1~2%. The incidence of subclinical thyroid disease increases with age. Although subclinical thyroid disease is quite common, the clinical symptoms appearance differed in every one; the decision for treatment or not is related to the age, the level of TSH values and the cause of the subclinical thyroid disease. There is still no consensus about how to screen these subclinical diseases in the general population. However, the screening of subclinical thyroid disease should be considered in high-risk patients, including 1) the elderly; 2) with history of atrial fibrillation; 3) with history of thyroid disease; 4) with other autoimmune disease; 5) with history of radiation exposure to neck (e.g. The patient with nasopharyngeal carcinoma received radiation therapy); 6) with family history of autoimmune thyroid disease and 7) pregnant patients with a history of thyroid disease. The choice of treatment for subclinical thyroid disease should be individualized. In subclinical hypothyroidism, Thyroxin supplement may be reduce the risk of progression to overt hypothyroidism, improve cardiac function, correct dyslipidemia, alleviate aging and depression. In subclinical hyperthyroidism, the considerations of treatment are usually based on the level of TSH, the risk of progression to overt hyperthyroidism, the clinical symptoms and the concurrent cardiovascular diseases. The treatment strategies include anti-thyroid drugs or radioactive iodine and thyroid resection can be considered for the larger goiter. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 469-476)