



11

Subclinical thyroid disorders

ปนัดดา ศรีจอมขวัญ

Subclinical thyroid disorders คือ การตรวจพบการทำงานของไทรอยด์ผิดปกติ โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงใดๆ ที่ชัดเจน แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ subclinical hyperthyroidism และ subclinical hypothyroidism

Subclinical hyperthyroidism

การวินิจฉัย

subclinical hyperthyroidism คือภาวะที่ระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) ต่ำกว่าค่าอ้างอิง โดยที่ระดับ free triiodothyronine (free T3) และ free thyroxine (free T4) ปกติ โดยต้องแยกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้ระดับ TSH ต่ำ⁽¹⁾ ได้แก่

- การได้รับยาที่มีผลทำให้ระดับ TSH ต่ำกว่าปกติ เช่น glucocorticoid, dopamine agonist, somatostatin, amphetamine, bromocriptine เป็นต้น
- ภาวะ transient thyrotoxicosis เช่น thyroiditis
- ช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์
- ภาวะเจ็บป่วยรุนแรงที่ไม่ได้เป็นจากไทรอยด์ (nonthyroidal illness)
- ผู้สูงอายุบางราย โดยเฉพาะในพื้นที่ขาดไอโอดีน
- เชื้อชาติแอฟริกัน (พบว่าประมาณร้อยละ 3-4 ของประชากร จะมีระดับ TSH ต่ำกว่าปกติ)
- ผู้ที่สูบบุหรี่บางราย
- ภาวะ secondary hypothyroidism แต่ภาวะนี้มักมีระดับ free T3/T4 ที่ต่ำด้วย

ดังนั้นก่อนวินิจฉัยภาวะนี้ ควรติดตามระดับ TSH อย่างน้อย 1 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน เนื่องจากประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีระดับ TSH ไม่ต่ำมากนัก (0.1-0.39 mU/L) ในตอนแรก จะพบว่าระดับ TSH กลับมาปกติได้เองหลังติดตาม (1)

สามารถแบ่งตามความรุนแรงของภาวะ subclinical hyperthyroidism ได้ 2 ระดับ (2) คือ

Grade 1- ระดับ TSH อยู่ระหว่าง 0.1 - 0.39 mU/L

Grade 2- ระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mU/L

ระบาดวิทยา

ความชุกของภาวะ subclinical hyperthyroidism อยู่ที่ร้อยละ 2-15 ขึ้นกับอายุ เพศ ปริมาณไอโอดีนที่ได้รับ และ ระดับ TSH ที่ใช้ในการวินิจฉัย (1) ภาวะนี้พบมากในบริเวณที่ขาดไอโอดีน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ระดับ TSH อยู่ระหว่าง 0.1-0.39 mU/L (1) ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย พบความชุกของภาวะนี้ในประชากรที่มีสุขภาพดี อยู่ที่ร้อยละ 2-24 เมื่อใช้เกณฑ์วินิจฉัยที่ TSH น้อยกว่า 0.34 mU/L (3)

สาเหตุ(4)

สาเหตุของภาวะ subclinical hyperthyroidism ได้แก่

1. Exogenous subclinical hyperthyroidism เกิดจากการได้รับ levothyroxine (LT4), liothyronine (LT3) หรือ desiccated thyroid มากเกินไป เพื่อการรักษาโดยตั้งใจ เช่น การได้รับยาเพื่อกดระดับ TSH ในการรักษามะเร็งไทรอยด์ หรือเกิดจากการได้รับยาโดยไม่ตั้งใจ
2. Endogenous subclinical hyperthyroidism โรคที่พบบ่อยได้แก่ Graves' disease และ toxic nodular disease (toxic multinodular goiter และ toxic adenoma) ซึ่งมักพบในผู้สูงอายุ และในบริเวณพื้นที่ๆ ขาดไอโอดีน

ผลกระทบจากภาวะ subclinical hyperthyroidism

ผู้ที่มีภาวะ subclinical hyperthyroidism บางรายอาจมีอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษเล็กน้อยโดยเฉพาะในผู้ที่อายุน้อย เช่น ใจสั่น เหงื่อออกเยอะ ออกกำลังกายได้ลดลง เป็นต้น (2) และหากมีภาวะนี้เป็นระยะเวลานาน อาจส่งผลต่างๆ ได้แก่

1. มีโอกาสกลายเป็น overt hyperthyroidism โดยบังเอิญที่มีผลมากที่สุด คือ ระดับ TSH เริ่มต้นโดยผู้ที่มีระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mU/L มีโอกาสกลายเป็น overt hyperthyroidism ประมาณร้อยละ 5-8 ต่อปี(5) นอกจากนี้ผู้ที่มีสาเหตุจาก toxic nodular disease อาจเป็น overt hyperthyroidism ได้ หากได้รับไอโอดีนปริมาณมาก(1)
2. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด การศึกษาพบว่าผู้ที่มีภาวะ subclinical hyperthyroidism เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation ประมาณ 2-3 เท่า โดย

เฉพาะในผู้สูงอายุ และผู้ที่มีระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mU/L มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจวาย และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ TSH ปกติ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ และผู้ที่มีประวัติโรคหัวใจอยู่เดิม^(1, 6)

3. ผลต่อกระดูก การศึกษา meta-analysis พบว่าภาวะ subclinical hyperthyroidism เพิ่มความเสี่ยงต่อการลดลงของมวลกระดูกบริเวณข้อสะโพกในเพศหญิง และการเกิดกระดูกข้อสะโพกหักในเพศหญิงและเพศชาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ TSH น้อยกว่า 0.1 mU/L และในผู้ที่เป็น endogenous subclinical hyperthyroidism⁽⁷⁾ ในผู้ป่วยที่เป็น exogenous hyperthyroidism พบว่าภาวะ subclinical hyperthyroidism มีผลต่อมวลกระดูกเฉพาะในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ไม่พบว่ามีผลต่อมวลกระดูกในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ และ ผู้ชาย⁽⁸⁾

4. อื่น ๆ

4.1 cognitive function ผลการศึกษา meta-analysis พบว่า ภาวะ subclinical hyperthyroidism ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม (dementia) เมื่อเทียบกับภาวะ euthyroidism⁽⁹⁾

4.2 โรคหลอดเลือดสมอง ผลการศึกษา meta-analysis พบว่า ภาวะ subclinical hyperthyroidism ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อเทียบกับภาวะ euthyroidism⁽¹⁰⁾

แนวทางการส่งตรวจเพิ่มเติม^(1, 2)

จุดประสงค์ของการส่งตรวจเพิ่มเติม คือ เพื่อวิเคราะห์หาสาเหตุ และหาภาวะแทรกซ้อนของภาวะ subclinical hyperthyroidism เพื่อใช้ในการพิจารณาตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วย ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมในภาวะ subclinical hyperthyroidism

การตรวจเพื่อหาสาเหตุของภาวะ subclinical hyperthyroidism	การตรวจเพื่อหาภาวะแทรกซ้อนของภาวะ subclinical hyperthyroidism
<ul style="list-style-type: none"> - TSH receptor antibodies - Color flow Doppler and thyroid ultrasonography - Thyroid scan/Thyroid radioiodine uptake 	<ul style="list-style-type: none"> - Electrocardiogram/ Holter monitoring - Doppler echocardiogram - Bone mass density

การรักษา

ถึงแม้ว่าภาวะ subclinical hyperthyroidism จะส่งผลต่อการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายตามที่กล่าวข้างต้น แต่ข้อมูลจากการศึกษาขนาดเล็กในปัจจุบันพบว่าประโยชน์ของการรักษาภาวะนี้คือการลดอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ, ลดโอกาสการเป็น overt hyperthyroidism, ลดความเร็วของซีพจร, ลด left ventricular mass index, ลดจำนวน atrial และ ventricular premature beat⁽¹¹⁻¹³⁾ และทำให้มวลกระดูกดีขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือน^(14, 15)

แนวทางการรักษาภาวะ subclinical hyperthyroidism พิจารณาตามอายุ ระดับ TSH ภาวะแทรกซ้อน หรือโรคร่วมที่ผู้ป่วยมี ตามตารางที่ 2 พิจารณารักษาภาวะ subclinical hyperthyroidism ในผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน และ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น overt hyperthyroidism^(2, 16) โดยเลือกวิธีการรักษาตามสาเหตุของ ภาวะ subclinical hyperthyroidism ดังนี้^(2, 16)

- พิจารณาให้ยาต้านไทรอยด์เป็นทางเลือกแรก สำหรับผู้ป่วย Graves' disease อายุน้อย subclinical hyperthyroidism grade 2 และ ผู้ป่วย Graves' disease อายุมากกว่า 65 ปี subclinical hyperthyroidism grade 1 เนื่องจากร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคนี้หายขาดได้หลังได้รับยาต้านไทรอยด์อย่างน้อย 12-18 เดือน การให้รังสีไอโอดีน-131 แนะนำในผู้ที่มีโรคแทรกซ้อนโรคหัวใจ ผู้ที่แพ้ยาต้านไทรอยด์ และ ผู้ที่กลับมาเป็นซ้ำหลังหยุดยาต้านไทรอยด์ (relapse)
- ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น Graves' disease อายุมากกว่า 65 ปี subclinical hyperthyroidism grade 2 สามารถเลือกการรักษาได้ทั้งการให้ยาต้านไทรอยด์ และ รังสีไอโอดีน-131 ปัจจุบันมีข้อมูลว่าการได้ยาต้านไทรอยด์ขนาดต่ำเป็นระยะเวลานานในผู้สูงอายุ มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรค และผลข้างเคียงน้อย ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยรังสีไอโอดีน-131⁽¹⁷⁾
- ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น toxic nodular disease อายุมากกว่า 65 ปี subclinical hyperthyroidism grade 1 และ 2 แนะนำให้รักษาด้วยรังสีไอโอดีน-131 หรือ การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เป็นหลัก อาจพิจารณาให้ยาต้านไทรอยด์ขนาดต่ำเป็นระยะเวลานานในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาด้วยรังสีไอโอดีน-131 ได้
- การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ พิจารณาในผู้ที่มีขนาดต่อมไทรอยด์ใหญ่มาก และมีอาการจากการกดเบียดของก้อน (compressive symptom) หรือ มีโรคอื่นที่ต้องผ่าตัดอยู่แล้ว ร่วมด้วยเช่น มะเร็งต่อมไทรอยด์ primary hyperparathyroidism^(1, 16)

ในกรณีที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา แนะนำให้ตรวจติดตามทุก 6 -12 เดือน หรือเมื่อมีอาการผิดปกติ เพื่อติดตามการเป็น overt hyperthyroidism

ตารางที่ 2. แนวทางการรักษามภาวะ subclinical hyperthyroidism^(1, 2, 16)

ระดับ TSH	อายุน้อยกว่า 65 ปี	อายุมากกว่า 65 ปี
Grade 1 TSH 0.1-0.39 mU/L	ติดตามดูอาการและผลเลือด (ในกรณีนี้ thyroid scan ปกติ, ผล EKG, bone mineral density ปกติ และ ไม่มี cardiovascular และ skeletal risk factor อื่น ๆ)	พิจารณาการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ ดังต่อไปนี้ร่วมด้วย - โรคหัวใจ - โรคกระดูกพรุน - มีอาการ thyrotoxicosis
Grade 2 TSH < 0.1 mU/L	พิจารณาการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะดัง ต่อไปนี้ร่วมด้วย - โรคหัวใจ - โรคกระดูกพรุน - ภัยหมดประจำเดือน - มีอาการ thyrotoxicosis	ต้องรักษา

Subclinical hypothyroidism

การวินิจฉัย

ภาวะ subclinical hypothyroidism คือ ภาวะที่ TSH สูงกว่าค่าอ้างอิง โดยที่ T3 และ T4 ปกติ โดยต้องแยกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้ TSH สูง⁽¹⁸⁾ ได้แก่

- ภาวะที่ระดับ TSH สูงชั่วคราว เช่น ภาวะฟื้นตัวจากภาวะเจ็บป่วยที่ไม่ได้เป็นจากไทรอยด์ (recovery phase of nonthyroidal illness) หลังหยุดการให้ LT4 ในผู้ป่วยที่ euthyroid ผู้ป่วยที่มี transient thyroiditis (subacute, painless thyroiditis) เป็นต้น
- ผู้สูงอายุ ประมาณร้อยละ 10 ของผู้สูงอายุ จะมีระดับ TSH ที่สูงกว่าปกติเล็กน้อย^(3, 19) การศึกษาในประเทศจีนพบว่าระดับ TSH ในผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี คือ 2.58 mU/L (0.75-8.86 mU/L) และ ถ้าใช้ระดับ TSH ปกติ (มากกว่า 4.5 mU/L) ในการวินิจฉัย จะพบความชุกภาวะ subclinical hypothyroidism ในผู้สูงอายุสูงถึงร้อยละ 19.87 แต่ถ้าใช้ระดับ TSH ตามอายุจะพบความชุกภาวะ subclinical hypothyroidism เพียง ร้อยละ 3.3⁽²⁰⁾
- การมีตัวรบกวนในการตรวจห้องปฏิบัติการ (assay interference) เช่น heterophile antibodies หรือ macroTSH
- ผู้ที่มีน้ำหนักตัวเยอะมาก (morbid obesity)
- ผู้ที่มีภาวะ adrenal insufficiency ที่ไม่ได้รับการรักษา
- ผู้ที่มีภาวะ TSH resistance เกิดจากความผิดปกติของ TSH receptor
- ผู้ที่มี TSH producing pituitary adenoma แต่ภาวะนี้มักจะตรวจพบระดับ free T3/T4 สูงด้วย

- ผู้ที่มีภาวะ secondary hypothyroidism พบว่าประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยจะมีระดับ TSH สูงกว่าปกติ (มักจะไม่เกิน 10 mU/L) แต่ถ้าเป็นภาวะนี้มักจะตรวจพบระดับ free T3/T4 ต่ำด้วย

เนื่องจากมีหลายสาเหตุที่อาจทำให้ TSH สูงชั่วคราว ดังนั้นก่อนวินิจฉัยภาวะนี้ ควรติดตามระดับ TSH อย่างน้อย 1 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน เนื่องจากผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับ TSH ไม่สูงมากนัก (น้อยกว่า 7 mU/L) ในตอนแรก จะพบว่า TSH กลับมาปกติได้เอง หลังตรวจติดตามในช่วงเวลา 2 ปี⁽¹⁸⁾

สามารถแบ่งตามความรุนแรงของภาวะ subclinical hypothyroidism ได้ 2 ระดับ^(21, 22)

Grade 1- ระดับ TSH อยู่ระหว่าง 4.5-9.9 mU/L

Grade 2- ระดับ TSH มากกว่าหรือเท่ากับ 10 mU/L

ระบาดวิทยา

ความชุกของภาวะ subclinical hypothyroidism พบได้ประมาณร้อยละ 4-20 ขึ้นกับอายุ เพศ ปริมาณไอโอดีนที่ได้รับ และ ระดับ TSH ที่ใช้ในการวินิจฉัย ในภูมิภาคที่มีระดับไอโอดีนเพียงพอจะพบความชุกประมาณร้อยละ 5-10 โดยเฉพาะในผู้หญิงและผู้สูงอายุ โดยร้อยละ 90 ของผู้ที่มีภาวะนี้จะมีระดับ TSH น้อยกว่า 10 mU/L⁽¹⁹⁾ ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทย พบความชุกของภาวะนี้ ร้อยละ 3.38 เมื่อใช้เกณฑ์วินิจฉัยที่ TSH มากกว่า 5.51 mU/L⁽³⁾

สาเหตุ⁽²³⁾

สาเหตุของภาวะ subclinical hypothyroidism เหมือนกับสาเหตุของภาวะ overt hypothyroidism ได้แก่

- ภาวะไทรอยด์อักเสบเรื้อรัง (chronic lymphocytic thyroiditis หรือ Hashimoto thyroiditis) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด
- ผลจากการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยาต้านไทรอยด์ หรือการได้รับรังสีไอโอดีน-131
- ผลจากการผ่าตัดต่อมไทรอยด์บางส่วน (thyroid lobectomy)
- ผลจากการได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและลำคอ
- การได้รับยาที่มีผลยับยั้งการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน เช่น lithium carbonate, Iodine-containing compounds เช่น amiodarone, Interferon alfa และ tyrosine kinase inhibitors เป็นต้น
- ภาวะพร่องไอโอดีน
- โรค infiltrative disorders ของต่อมไทรอยด์ เช่น Riedel's thyroiditis, amyloidosis เป็นต้น

ผลกระทบจากภาวะ subclinical hypothyroidism

ผู้ที่มีภาวะ subclinical hypothyroidism บางรายอาจมีอาการของภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนเล็กน้อย เช่น อ่อนเพลีย ท้องผูก น้ำหนักขึ้นง่าย รู้สึกหนาวง่ายกว่าปกติ หลงลืมง่าย เป็นต้น⁽²⁴⁾ และถ้ามีภาวะนี้เป็นเวลานานอาจส่งผลต่อต่าง ๆ ได้แก่

1. มีโอกาสกลายเป็น overt hypothyroidism ประมาณร้อยละ 1-5 ต่อปี⁽²⁵⁾ โดยปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องได้แก่

- ระดับ TSH เริ่มต้น ผู้ที่มีระดับ TSH มากกว่าหรือเท่ากับ 10 mU/L (grade 2) มีความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่มีระดับ TSH 4.5-9.9 mU/L (grade 1) ผู้ป่วยที่เป็น grade 2 subclinical hypothyroidism โดยเฉพาะผู้หญิง และ ผู้ที่มี thyroid antibodies มักจะกลายเป็น overt hypothyroidism ในขณะที่ร้อยละ 60 ของผู้ที่เป็น grade 1 subclinical hypothyroidism จะมีระดับ TSH กลับมาปกติได้เองภายใน 5 ปี⁽²⁶⁾
- การตรวจพบ thyroid antibodies หรือ thyroperoxidase antibodies (TPOAb) ผู้ที่ตรวจพบ TPOAb มีความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่ไม่พบ TPOAb

อัตราการกลายเป็น overt hypothyroidism ในผู้ที่มี TSH สูงกว่าปกติอย่างเดียว (4-10 mU/L), ผู้ที่ตรวจพบ TPOAb อย่างเดียว และ ผู้ที่มี TSH สูงกว่าปกติ (4-10 mU/L) ร่วมกับตรวจพบ TPOAb คือ ร้อยละ 2-4, 1-3 และ 4 ต่อปี ตามลำดับ⁽²⁵⁾

2. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ข้อมูลการศึกษาพบว่าภาวะ subclinical hypothyroidism มีผลต่อ

- การทำงานของหัวใจ ข้อมูล meta-analysis พบว่าภาวะ subclinical hypothyroidism มีผลต่อ parameter ของ left ventricular diastolic และ systolic function ในผู้ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี⁽²⁷⁾ เพิ่มโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว⁽²⁸⁾ โรคหลอดเลือดหัวใจ และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยเฉพาะในผู้ที่มี grade 2 subclinical hypothyroidism⁽²²⁾
- ในแง่ของหลอดเลือด ภาวะ subclinical hypothyroidism มีผลต่อการเพิ่ม carotid intima media thickness (C-IMT)⁽²⁹⁾ ทำให้ vascular resistance เพิ่มขึ้น และมีผลต่อความผิดปกติของ endothelial function ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis เพิ่มขึ้น⁽³⁰⁾
- ผลต่อระดับไขมัน ภาวะ subclinical hypothyroidism เป็นสาเหตุของไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะระดับ total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) และ triglyceride ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis เพิ่มขึ้น⁽³¹⁾

3. ผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง ข้อมูล meta-analysis พบว่า subclinical hypothyroidism ไม่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง แต่เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี พบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจนเสียชีวิตเพิ่มขึ้น (fatal stroke) โดยเฉพาะในกลุ่มที่ TSH 7.0-9.9 mU/L⁽³²⁾

4. ผลต่อภาวะการมีบุตรยาก ภาวะ subclinical hypothyroidism ในผู้ที่มีระดับ TSH ตั้งแต่ 4 mU/L ขึ้นไป มีความสัมพันธ์กับภาวะการมีบุตรยากในหญิงวัยเจริญพันธุ์⁽³³⁾ ในแง่ของตั้งครรรภ์พบว่าระดับ TSH ที่สูง มีผลต่อผู้ที่วางแผนตั้งครรรภ์ด้วยวิธีวิทยาการช่วยเจริญครรรภ์ (assisted reproductive technology, ART) ข้อมูล meta-analysis พบว่าการให้ LT4 ในผู้ที่มีภาวะ subclinical hypothyroidism และทำ ART ช่วยลดอัตราการแท้งได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลต่อ clinical pregnancy rate, live birth rate และ preterm birth rate⁽³⁴⁾ คำแนะนำในปัจจุบันแนะนำให้ผู้ที่วางแผน ART พิจารณาให้การรักษาด้วย LT4 เมื่อระดับ TSH มากกว่า 2.5 mU/L เนื่องจากอาจได้ประโยชน์ และ โทษน้อย⁽³⁵⁾

5. อื่น ๆ

5.1 ภาวะไขมันพอกตับ (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) การศึกษา meta-analysis พบว่า ภาวะ subclinical hypothyroidism ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด NAFLD⁽³⁶⁾ แต่ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน พบว่าระดับ TSH ที่สูงขึ้น ถึงแม้อยู่ในค่าปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NAFLD และการเกิดพังพืดที่ตับ (liver fibrosis) และ ผู้ป่วยกลุ่ม subclinical hypothyroidism มีความเสี่ยงต่อ liver fibrosis มากกว่ากลุ่ม euthyroidism^(37, 38)

5.2 Cognitive function ผลการศึกษา meta-analysis พบว่า ภาวะ subclinical hypothyroidism สัมพันธ์กับ cognitive impairment เฉพาะในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 75 ปี⁽³⁹⁾

5.3 ผลต่อการทำงานของไต ผลการศึกษา meta-analysis พบว่า ภาวะ subclinical hypothyroidism เพิ่มความเสี่ยงการเป็นโรคไตเรื้อรังในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี⁽⁴⁰⁾ และ มีการศึกษาพบว่าระดับ TSH ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ที่ได้รับ hemodialysis⁽⁴¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มียังไม่มีข้อมูลว่าการให้ LT4 จะช่วยชะลอความเสี่ยงของไตได้

การรักษา

ถึงแม้ว่าภาวะ subclinical hypothyroidism จะส่งผลต่อการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกายตามที่กล่าวข้างต้น แต่ข้อมูลปัจจุบันพบว่าประโยชน์ของการให้ LT4 ชัดเจนในแง่ของการลดระดับ LDL cholesterol⁽⁴²⁾ การลด C-IMT⁽⁴³⁾ และลดขนาดต่อมไทรอยด์ในผู้ที่มีไทรอยด์โต (goiter)⁽⁴⁴⁾ ข้อมูล meta-analysis รวบรวม 21 การศึกษา พบว่าการให้ LT4 ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงในแง่คุณภาพชีวิต และอาการที่อาจเกี่ยวกับไทรอยด์เช่น อาการซึมเศร้า อ่อนเพลีย แต่อย่างไรก็ตามคนใช้ส่วนใหญ่ในการศึกษาเป็นแค่ grade 1 subclinical hypothyroidism⁽⁴⁵⁾ ข้อมูลเกี่ยวกับการลดอัตราการเสียชีวิต หรือผลดีในแง่โรคหัวใจยังไม่ชัดเจน

แนวทางการรักษาภาวะ subclinical hypothyroidism มีแนวทางปฏิบัติหลากหลาย^(18, 23, 24, 46) โดยพิจารณาตามอายุ ระดับ TSH ภาวะแทรกซ้อน หรือโรคร่วมที่ผู้ป่วยมี⁽⁴⁷⁾ นอกจากนี้ต้องพิจารณาผลเสียที่อาจเกิดจากการให้ LT4 เช่น การเกิด iatrogenic thyrotoxicosis จากการรักษา โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ⁽⁴⁸⁾ สรุปแนวทางการรักษาตามตารางที่ 3

ในกรณีที่พิจารณาการรักษา แนะนำให้เริ่ม LT4 ขนาด LT4 25-75 ไมโครกรัมต่อวัน และ ติดตาม TSH ที่ 6 สัปดาห์⁽²³⁾ โดยเป้าหมายของระดับ TSH หลังให้การรักษาพิจารณาตามผู้ป่วยแต่ละคน (individualized target) โดยทั่วไปเป้าหมายคือ TSH ระดับปกติ ในกรณีที่วางแผนตั้งครมร์แนะนำให้ระดับ TSH น้อยกว่า 2.5 mU/L⁽³⁵⁾ ในผู้สูงอายุเป้าหมาย TSH 4-6 mU/L⁽⁴⁸⁾ ในกรณีที่ให้การรักษาภาวะ subclinical hypothyroidism เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการที่อาจเกี่ยวกับไทรอยด์เช่น อาการซึมเศร้า อ่อนเพลีย ให้ลองรักษา 6 เดือน ด้วย LT4 ขนาดต่ำ (therapeutic trial) ถ้าอาการไม่ดีขึ้นให้หยุด LT4

ในความเห็นของผู้เขียน การรักษาภาวะ subclinical hypothyroidism ต้องใช้หลักการของ individualized treatment คือ การพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายบุคคล โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ของผู้ป่วยดัง ที่กล่าวข้างต้น รวมถึงต้องพิจารณาถึงความต้องการของผู้ป่วย (patient preference) ประโยชน์ที่ได้จากการรักษา รวมถึงข้อเสียจากการรักษา ซึ่งรวมถึง ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ค่าใช้จ่ายที่ต้องเสียจากการได้รับยา การเจาะเลือดส่งตรวจ และ ค่าเดินทางต่าง ๆ คำแนะนำในปัจจุบันจากบางประเทศ สนับสนุนให้รักษาภาวะ subclinical hypothyroidism ลดลง โดยพิจารณาให้เริ่มรักษาเมื่อระดับ TSH มากกว่า 20 mU/L⁽⁴⁹⁾

ตารางที่ 3. แนวทางการรักษาภาวะ subclinical hypothyroidism^(18, 23, 24, 46, 48)

ระดับ TSH	อายุน้อยกว่า 65 ปี	อายุมากกว่า 65 ปี
Grade 1 TSH 4.5-6.9 mU/L	ติดตามดูอาการและผลเลือด พิจารณารักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ ดังต่อไปนี้ร่วมด้วย <ul style="list-style-type: none"> - มีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมน ไทรอยด์* - ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือด หัวใจ ภาวะหัวใจล้มเหลว - ผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูง - ผู้ที่ตรวจพบ TPOAb - ผู้ที่วางแผนตั้งครมร์ด้วย ART 	ติดตามดูอาการและผลเลือด
Grade 1 TSH 7-9.9 mU/L	ควรรักษา	ติดตามดูอาการและผลเลือด
Grade 2 TSH \geq 10 mU/L	ต้องรักษา	ควรรักษา ในรายที่ <ul style="list-style-type: none"> - มีอาการของภาวะพร่อง ฮอร์โมนไทรอยด์* - ผู้ที่ตรวจพบ TPOAb - แข็งแรง ไม่มีข้อควรระวัง จากการให้ LT4

* พิจารณาทดลองรักษาประมาณ 6 เดือน และ หยุดการรักษา หากอาการไม่ดีขึ้น

การคัดกรอง (screening)

ในกรณีนี้ประชากรสุขภาพดีทั่วไป ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแนวทางคำแนะนำที่ชัดเจน ข้อมูลคำแนะนำจากองค์กรต่างดังสรุปในตารางที่ 4⁽⁴⁶⁾ ส่วนใหญ่จะไม่แนะนำให้ทำการตรวจคัดกรอง เนื่องจากภาวะ subclinical thyroid disorders ถึงแม้จะมีผลต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย แต่ก็ยังไม่พบว่าการรักษาจะได้ประโยชน์ที่ชัดเจน

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของระบบอื่นซึ่งอาจเกี่ยวกับความผิดปกติของการทำงานของต่อมไทรอยด์ ควรพิจารณาตรวจคัดกรองระดับ TSH เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ atrial fibrillation, ผู้ที่มีหัวใจล้มเหลวที่มีอาการครั้งแรก (de novo heart failure), ผู้ป่วยภาวะกระดูกพรุน, ผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงมาก, ผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine phosphokinase สูงหลังได้รับยากลุ่ม statin, ผู้ป่วยที่มีภาวะ normochromic normocytic anemia, ผู้ป่วยที่มีภาวะ euolumic hyponatremia, ผู้ป่วย dementia, ผู้ที่มีน้ำหนักเปลี่ยนแปลงเร็วโดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นต้น

ตารางที่ 4. สรุปข้อแนะนำในการตรวจหาภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ใหญ่สุขภาพดี

องค์กร	ข้อแนะนำในการตรวจคัดกรอง
American Thyroid Association ⁽⁵⁰⁾	ชายหรือหญิงที่อายุมากกว่า 35 ปี ควรได้รับการตรวจคัดกรองทุก 5 ปี
American Association of Clinical Endocrinologists ⁽⁴⁶⁾	ผู้สูงอายุโดยเฉพาะผู้หญิง ควรได้รับการตรวจคัดกรอง
American Academy of Family Physicians ⁽⁵¹⁾	ข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปถึงประโยชน์ในการตรวจคัดกรองผู้ใหญ่สุขภาพดี และไม่ตั้งครรภ์
American College of Physicians and U.S. Preventive Services Task Force ⁽⁵²⁾	ข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปถึงประโยชน์ในการตรวจคัดกรองผู้ใหญ่สุขภาพดี และไม่ตั้งครรภ์
British Thyroid Association ⁽⁵³⁾	ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองผู้ใหญ่สุขภาพดี

สรุป

ภาวะ subclinical thyroid disorders เป็นภาวะที่พบบ่อย ต้องมีการตรวจการทำงานของไทรอยด์ซ้ำเสมอก่อนพิจารณาให้การรักษา เพราะผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีการทำงานของไทรอยด์กลับมาปกติได้เอง การพิจารณาให้การรักษาขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ระดับ TSH, อายุ, สาเหตุของโรคไทรอยด์ และโรคประจำตัว โดยต้องพิจารณาข้อดี และข้อเสียจากการรักษา และ เลือกการรักษาให้เหมาะกับผู้ป่วยรายบุคคล (individualized treatment)

เอกสารอ้างอิง

1. Biondi B, Cooper DS. Subclinical Hyperthyroidism. *The New England journal of medicine*. 2018;378(25):2411-9.
2. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-63.
3. Sriphrapradang C, Pavarangkoon S, Jongjaroenprasert W, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Aekplakorn W. Reference ranges of serum TSH, FT4 and thyroid autoantibodies in the Thai population: the national health examination survey. *Clinical endocrinology*. 2014;80(5):751-6.
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
5. Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population-predictors of outcome. *Clinical endocrinology*. 2011;74(2):257-61.
6. Carle A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):R325-R37.
7. Xu N, Wang Y, Xu Y, Li L, Chen J, Mai X, et al. Effect of subclinical hyperthyroidism on osteoporosis: A meta-analysis of cohort studies. *Endocrine*. 2020;69(1):39-48.
8. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med*. 2020;9(4).
9. Rieben C, Segna D, da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4945-54.
10. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(11):791-800.
11. Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, Podgajny Z, Szalus N, Ruchala M, et al. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clinical endocrinology*. 2011;74(4):501-7.
12. Kaminski G, Dziuk M, Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Ruchala M. Electrocardiographic and scintigraphic evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism during workout. *Endocrine*. 2016;53(2):512-9.
13. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(4):391-6.
14. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. 1994;41(4):421-4.
15. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in post-menopausal women. *Clinical endocrinology*. 1998;48(3):285-90.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016.
17. Azizi F, Abdi H, Cheraghi L, Amouzegar A. Treatment of Subclinical Hyperthyroidism in the Elderly: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment. *Thyroid*. 2020.
18. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 2017;376(26):2556-65.
19. 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.

20. Zhai X, Zhang L, Chen L, Lian X, Liu C, Shi B, et al. An Age-Specific Serum Thyrotropin Reference Range for the Diagnosis of Thyroid Diseases in Older Adults: A Cross-Sectional Survey in China. *Thyroid*. 2018;28(12):1571-9.
21. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *Jama*. 2015;313(20):2055-65.
22. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Jama*. 2010;304(12):1365-74.
23. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *Jama*. 2019;322(2):153-60.
24. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28.
25. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.
26. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
27. Chen X, Zhang N, Cai Y, Shi J. Evaluation of left ventricular diastolic function using tissue Doppler echocardiography and conventional doppler echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism aged <60 years: a meta-analysis. *J Cardiol*. 2013;61(1):8-15.
28. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-9.
29. Gao N, Zhang W, Zhang YZ, Yang Q, Chen SH. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):18-25.
30. Owen PJ, Sabit R, Lazarus JH. Thyroid disease and vascular function. *Thyroid*. 2007;17(6):519-24.
31. Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432-41.
32. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2181-91.
33. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020:101378.
34. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):92.
35. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
36. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):208-15.
37. Tahara K, Akahane T, Namisaki T, Moriya K, Kawaratani H, Kaji K, et al. Thyroid-stimulating hormone is an independent risk factor of non-alcoholic fatty liver disease. *JGH Open*. 2020;4(3):400-4.
38. Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed A. Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):123-31 e1.

39. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4240-8.
40. Wang X, Zhao X, Huang X. Association of Subclinical Thyroid Dysfunction with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocr Res.* 2020;45(1):41-9.
41. Rhee CM, Kim S, Gillen DL, Oztan T, Wang J, Mehrotra R, et al. Association of thyroid functional disease with mortality in a national cohort of incident hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1386-95.
42. Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B, Carvalho D. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile. *Endocr Connect.* 2017;6(3):188-99.
43. Zhao T, Chen B, Zhou Y, Wang X, Zhang Y, Wang H, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(10):e016053.
44. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 1996;6(3):183-8.
45. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama.* 2018;320(13):1349-59.
46. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1200-35.
47. Sawka AM, Cappola AR, Peeters RP, Kopp PA, Bianco AC, Jonklaas J. Patient Context and Thyrotropin Levels Are Important When Considering Treatment of Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2019;29(10):1359-63.
48. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, Tognini S, Magno S, Riccioni T, et al. Hypothyroidism in the Elderly: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc.* 2019;3(1):146-58.
49. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019;365:l2006.
50. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine.* 2000;160(11):1573-5.
51. Croswell J, Ballard T. Screening for Thyroid Dysfunction. *American family physician.* 2015;92(8):717-8.
52. Ruggie JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine.* 2015;162(1):35-45.
53. Beastall G, Beckett G, Franklyn J, Fraser W, Hickey J, John R, et al. UK Guidelines for the use of thyroid function tests London: Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, and British Thyroid Foundation; 2006 [Available from: https://www.british-thyroid-association.org/sandbox/bta2016/uk_guidelines_for_the_use_of_thyroid_function_tests.pdf].

