



2023 대한갑상선학회 무증상갑상선기능저하증 진료 권고안

단국대학교 의과대학 내과¹, 충북대학교 의과대학 충북대학교병원 내과², 충남대학교 의과대학 내과³, 고려대학교 의과대학 내과⁴, 부산대학교 의과대학 내과⁵, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과⁶, 서울대학교 의과대학 내과학교실⁷, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과⁸, 전남대학교 의과대학 내과⁹, 국립암센터 갑상선암센터 내과¹⁰, 가톨릭대학교 의과대학 내과¹¹, 대구연도내과 의원¹², 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과¹³, 중앙대학교 의과대학 내과¹⁴, 서울대학교 의과대학 보라매병원 내과¹⁵

정현경¹, 구유정², 유원상¹, 강예은³, 김경진⁴, 김보현⁵, 김태용⁶, 박영주⁷, 안창호⁸, 윤지희⁹, 이은경¹⁰, 이종민¹¹, 정의달¹², 정재훈¹³, 정윤재¹⁴, 김원배⁶, 이가희¹⁵, 강호철⁹, 박도준⁷

2023 Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Subclinical Hypothyroidism

Hyun Kyung Chung¹, Eu Jeong Ku², Won Sang Yoo¹, Yea Eun Kang³, Kyeong Jin Kim⁴, Bo Hyun Kim⁵, Tae-Yong Kim⁶, Young Joo Park⁷, Chang Ho Ahn⁸, Jee Hee Yoon⁹, Eun Kyung Lee¹⁰, Jong Min Lee¹¹, Eui Dal Jung¹², Jae Hoon Chung¹³, Yun Jae Chung¹⁴, Won Bae Kim⁶, Ka Hee Yi¹⁵, Ho-Cheol Kang⁹ and Do Joon Park⁷

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine¹, Cheonan, Department of Internal Medicine, Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University College of Medicine², Cheongju, Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine³, Daejeon, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine⁴, Seoul, Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine⁵, Busan, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine⁶, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine⁷, Seoul, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital⁸, Seongnam, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School⁹, Gwangju, Department of Internal Medicine, Center for Thyroid Cancer, National Cancer Center¹⁰, Goyang, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹¹, Seoul, Daegu Endo Internal Medicine Clinic¹², Daegu, Department of Medicine and Thyroid Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹³, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine¹⁴, Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center¹⁵, Seoul, Korea

Subclinical hypothyroidism (SCH), characterized by elevated serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and normal free thyroxine levels, usually presents without symptoms, and is often discovered incidentally during routine blood test. The Task Force of the Korean Thyroid Association Committee of Clinical Practice Guidelines has established a guideline to evaluate and manage SCH; the guideline emphasizes the implementation of diagnostic criteria based on the TSH reference range for Koreans and focuses on the proven health benefits of levothyroxine (LT4) treatment. Based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2013-2015), serum TSH level of 6.8 mIU/L is considered the reference value for SCH. SCH can be categorized as mild (TSH 6.8-10.0 mIU/L) or severe (TSH >10.0 mIU/L), and patients are classified as adults (age <70 years) or elderly patients (age ≥70 years) depending on the health effects of LT4 treatment. An initial increase in serum TSH levels should be reassessed with a subsequent measurement, along with the thyroid peroxidase antibody test, preferably 2-3 months after the initial evaluation. Usually, LT4 treatment is not recommended for mild SCH in adults; however,

Received May 9, 2023 / Revised May 22, 2023 / Accepted May 23, 2023

Correspondence: Hyun Kyung Chung, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: 82-41-550-3057, Fax: 82-41-556-3256, E-mail: chkendo@dankook.ac.kr

Copyright © the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

treatment is necessary for severe SCH in patients with underlying coronary artery disease or heart failure and can be considered for coexisting dyslipidemia. LT4 treatment is not recommended for mild or even severe SCH in elderly patients, in general. Patients with SCH who receive LT4 treatment, the LT4 dosage should be personalized, and serum TSH levels should be monitored to ensure optimal LT4 dosage (dosage that is neither excessive nor insufficient). Patients with SCH who do not receive LT4 treatment require periodic follow-up at appropriate testing intervals determined by disease severity. The guideline also provides several educational points applicable in clinical settings.

Key Words: Subclinical hypothyroidism, Thyroid-stimulating hormone, Levothyroxine, Diagnosis, Management

서론

무증상갑상선기능저하증은 혈중 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)은 높지만 혈중 유리타이록신(free T4)이 정상인 경우로 정의된다. 무증상갑상선기능저하증은 건강검진 등에서 우연히 진단되는 경우가 흔한데, 아직까지 이들에 대한 적절한 평가와 추적관리에 대한 국내 진료지침이 제시된 바 없다.

갑상선기능저하증에 대한 국외 진료지침은 대부분 현성 갑상선기능저하증에 초점을 맞추어 작성되었고,¹⁻³⁾ 무증상갑상선기능저하증에 관한 단독 진료지침으로 2013년 유럽갑상선학회의 진료지침이 발표되었다.⁴⁾ 이후 무증상갑상선기능저하증이 심혈관질환과 사망, 비만, 대사질환 및 인지 기능 등에 미치는 영향, 연령별 임상적 경과의 차이점, 레보타이록신(levothyroxine, LT4) 치료의 이득과 위해에 대한 대규모 결과들이 보고되었다. 특히 국내 연령별 TSH 분포에 대한 결과도 발표되면서, 국내 실정에 맞는 진단 기준과 LT4 치료의 적응증을 정립할 진료지침의 필요성이 대두되었다. 이에, 대한갑상선학회에서는 현재까지 발표된 진료지침과 연구결과를 종합하여 무증상갑상선기능저하증 진료지침을 작성하였고, 2023년 3월 대한갑상선학회에서 공청회를 거쳐 회원들의 의견을 수렴하여 완성하였다.

이번 진료지침은 국내 첫 무증상갑상선기능저하증 진료지침으로, 국내 자료를 바탕으로 혈중 TSH 참고치의 상한선을 제시하여 무증상갑상선기능저하증 진단 기준을 명시했다는 점에서 큰 의미를 가진다. 일반적으로 갑상선질환이 없는 성인 인구 집단의 혈중 TSH의 참고치는 0.4-4.0 mIU/L로 알려져 있지만, 그 분포는 대상 집단에 따라 매우 다양하다. 따라서 지역별 연령별 근거자료를 바탕으로 무증상갑상선기능저하증을 진단하는 것이 바람직하다는 학회 회원들의 의견을 수렴하여 한국인 혈중 TSH의 참고치의 상한선이 4.0 mIU/L보다 높다는 국내 연구결과들을 토대로 진단 기준에 이를 반영하였다.

그리고 국내외 연구결과를 바탕으로 환자의 나이, 심혈관 및 대사질환, 심리 및 인지 기능, 그리고 임상증상 측면으로 나누어 LT4 치료가 필요한 환자를 선별하여 용이하게 실제 임상에 적용하도록 고안하였다. 특히 기존 진료지침에서 애매한 무증상갑상선기능저하증 증상에 따라 치료 여부를 결정하였던 점을 없애고, 증명된 건강 효과에 집중하여 치료방침을 정하도록 하였다. 아울러 환자 교육과 관련, 전문가 권고사항(good practice statements, GPS)을 제시하여 임상현장에서 환자 관리 시 참고하도록 하였다.

방법

대한갑상선학회는 2022년 학회 회원들의 추천을 받아 ‘무증상갑상선기능저하증 진료지침제정 Task Force (TF)’를 조직하여 수차례 내부 회의를 거쳐 진료지침의 방식을 2013년 유럽갑상선학회 진료지침을 토대로 그 이후 발표된 새로운 문헌을 추가하는 수용 개작으로 결정하였다.

기존 진료지침을 참고하여 핵심 질문을 결정하였고, 담당 위원들이 근거문헌을 선정 및 검토한 후 초안을 작성하였다. 문헌검색 데이터베이스(PubMed, Embase 등)를 이용하여 2013년부터 2022년까지 발표된 논문 중 ‘subclinical hypothyroidism’을 기본 키워드로 하여 각 핵심 질문에 해당하는 키워드를 추가하여 검색하였다. 사용된 키워드는 ‘TSH’, ‘Age’, ‘Overt hypothyroidism’, ‘Progression’, ‘Cardiovascular disease’, ‘Mortality’, ‘Dyslipidemia’, ‘Metabolic syndrome’, ‘Symptom’, ‘Cognitive function’, ‘Dementia’, ‘Mood’, ‘Depression’, ‘Levothyroxine’, ‘Treatment’였다. 검토된 문헌의 형식은 ‘상황별 TSH의 참고치’에 대한 내용은 관찰연구, ‘현성 갑상선기능저하증으로 진행’은 코호트 연구, ‘심혈관대사질환’, ‘심리 및 인지기능’ 및 ‘증상 호전’은 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT)와 메타분석 연구를 주요 문헌으로 채택하였다.

Table 1. The American College of Physician (ACP) guideline grading system

Strength of recommendation	Strong Weak	Benefits clearly Benefits are finely balanced with risks
Quality of evidence	High-quality Moderate Low	1 or more well-designed and well-executed randomized, controlled trials (RCTs) RCTs with important limitations/well-designed cohort or case-control Observational studies

또한 연구가 많지는 않지만, 임상현장에서 중요한 환자 교육에 대한 항목은 여러 전문가의 의견을 모아 GPS 형식으로 기술하였다. 단, 이번 진료지침이 다루는 주된 대상은 무증상갑상선기능저하증이 의심되거나 갑상선 기능검사를 통해 무증상갑상선기능저하증이 진단된 환자로서, 소아 및 청소년, 임신부와 임신을 시도하는 여성은 본 진료지침의 적용 대상에서 제외하였다.

권고 수준은 American College of Physicians (ACP)에서 제시하는 근거에 따른 권고 수준⁵⁾에 따라 표시하였다 (Table 1).

I. 무증상갑상선기능저하증의 진료지침 요약

1. 혈중 TSH 참고치

- 1) 무증상갑상선기능저하증 진단을 위한 TSH 참고치는 갑상선질환이 없는 일반인을 대상으로 조사된 각 지역, 연령별 자료에 근거한 값을 사용한다. (Strong, Moderate)
- 2) 우리나라의 TSH 참고치는 2015년 국민건강영양조사 결과에 근거한 0.6-6.8 mIU/L를 사용한다. (Strong, Moderate)
- 3) 무증상갑상선기능저하증은 TSH의 범위에 따라 경증 (TSH 6.8-10 mIU/L)과 중증(TSH >10 mIU/L)으로 나누며, 연령에 따른 갑상선호르몬의 영향이 상이하므로 70세를 기준으로 성인과 고령으로 나눈다. (Strong, Moderate)

2. 현성 갑상선기능저하증으로의 진행 빈도 및 위험인자

- 1) 처음 발견된 무증상갑상선기능저하증은 치료 여부를 결정하기 위해 TSH 추적검사를 시행한다. (Strong, Moderate)
- 임상적 고려 사항: 처음 발견 2-3개월 후 추적검사를 고려한다.
- 2) 무증상갑상선기능저하증의 경과를 예측하기 위해 갑상선 과산화효소(thyroperoxidase, TPO) 항체를 측정한다. (Strong, Moderate)

- 3) 진단 당시 높은 TSH 및 낮은 free T₄, TPO 항체 양성, 추적검사에서 2배 이상 상승하는 TSH, 여성, 갑상선염 등이 현성 갑상선기능저하증으로 진행되는 위험인자이므로, 이를 고려한 추적검사 및 치료가 필요할 수 있다. (Weak, Moderate)

3. 무증상갑상선기능저하증의 치료 선택

- 1) 성인(<70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT₄ 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)
- 2) 성인(<70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증은
 - 2-1) 기저 관상동맥질환 또는 심부전이 동반되어 있는 경우에는 LT₄ 치료를 시행한다. (Strong, Moderate)
 - 2-2) 이상지질혈증과 동반되어 있는 경우 이의 개선 목적으로 LT₄ 치료를 고려할 수 있다. (Weak, Moderate)
- 3) 고령(≥70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대해 LT₄ 치료를 시행하지 않는다. (Strong, High)
- 4) 고령(≥70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT₄ 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)

3-1. 심혈관 및 대사질환에 대한 무증상갑상선기능저하증의 부정적 영향과 치료 적응증

- 1) 성인(<70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT₄ 치료는 심혈관질환이 동반되어도 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)
- 2) 성인(<70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT₄ 치료는 기저 관상동맥질환 또는 심부전이 동반되어 있는 경우 시행한다. (Strong, Moderate)
- 3) 고령(≥70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대해 LT₄ 치료를 시행하지 않는다. (Strong, High)
- 4) 고령(≥70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT₄ 치료는 심혈관질환이 동반되어도 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)
- 5) 무증상갑상선기능저하증에서 대사증후군 및 비만 치료 목적으로 LT₄ 치료를 시행하지 않는다. (Strong, Moderate)

- 6) 중증(TSH >10 mIU/L) 무증상갑상선기능저하증이 이상 지질혈증과 동반된 경우 성인(<70세)에서는 이상지질혈증의 개선 목적으로 LT4 치료를 고려할 수 있다. (Weak, Moderate)

3-2. 심리 및 인지 기능에 대한 무증상갑상선기능저하증의 부정적 영향과 치료 적응증

- 1) 성인(<70세) 무증상갑상선기능저하증에서 우울증을 개선하기 위한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Low)
- 2) 고령(≥70세) 무증상갑상선기능저하증에서 인지기능을 개선하기 위한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)

3-3. 무증상갑상선기능저하증의 임상 증상과 치료 적응증

- 1) 성인(<70세) 무증상갑상선기능저하증에서 갑상선기능저하증 관련 증상의 호전을 위한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Low)
- 2) 고령(≥70세) 무증상갑상선기능저하증에서 삶의 질 향상 또는 갑상선기능저하증 관련 증상의 호전을 위한 LT4 치료는 시행하지 않는다. (Strong, Moderate)

4. 무증상갑상선기능저하증의 치료 약제 선택 및 추적 관리

- 1) LT4 경구투여는 무증상갑상선기능저하증의 가장 적절한 치료방법이다. (Strong, High)
- 2) LT4 필요 용량은 체중과 성별에 따라 다르며, 고령 혹은 심혈관질환 위험을 동반한 환자는 초기 12.5-25 μg /일의 용량으로 시작하여 1-2개월 간격으로 갑상선기능검사를 추적하여 혈중 TSH의 정상화를 목표로 용량을 조정한다. (Strong, Moderate)
- 3) LT4 치료 중 갑상선기능이 항진 상태로 전환 시 용량의 감량 및 중단 시도가 필요하다. (Strong, Moderate)
- 4) LT4 치료를 하지 않는 무증상갑상선기능저하증은 주기적인 추적관찰을 시행하여야 하며, 적절한 검사 간격은 경증 및 중증에 따라 결정한다. (Weak, Moderate)

5. 무증상갑상선기능저하증 환자에 대한 진료실에서의 교육

- 1) 지속되는 무증상갑상선기능저하증에서 정기적인 갑상선기능검사가 필요함을 교육한다. 치료하지 않는 경우 현성 갑상선기능저하증으로 진행 여부를 확인하기 위해, 치료를 시작한 경우에는 LT4 용량 조정 및 지속 복용의 필요성을 평가하기 위해서이다. (GPS)

- 2) 만성 자가면역갑상선염이 의심되는 환자에게는 저요오드 식이를 권장하고, 고요오드 함유 건강보조식품은 피하며, 고요오드 함유 약제 복용은 주의할 것을 교육한다. (GPS)
- 3) 모든 가임 연령 여성에서는 임신 관련 주의 사항에 대해 교육한다. 특히 LT4 치료 없이 경과 관찰 중인 무증상갑상선기능저하증 여성에서는 계획 임신의 필요성에 대해 교육한다. (GPS)

무증상갑상선기능저하증 진단 및 진료 흐름도(Fig. 1)

무증상갑상선기능저하증은 일시적으로 발생하거나 환경, 약물 등과 같은 외적 요인에 의해 발생할 수 있으므로 반드시 갑상선기능검사를 반복 측정하여 지속적인 무증상갑상선기능저하증을 확인해야 한다. 검사 간격은 환자의 연령과 중증도에 따라 다를 수 있으며, 추적 시에는 예후를 예측하기 위해 TPO 항체를 같이 측정하여 자가면역갑상선염의 동반 여부를 확인한다.

지속적인 무증상갑상선기능저하증으로 확인된 경우에는 환자의 연령과 동반질환을 고려하여 치료방침을 결정한다. 고령(≥70세)에서는 치료 없이 경과 관찰이 원칙이며, 특히 경증(TSH 6.8-10 mIU/L)에서는 LT4 치료의 이득이 없으므로 권고되지 않는다. 반대로 성인(<70세)에서는 LT4 치료가 권장되는데 특히 중증(TSH >10 mIU/L)에서는 심혈관질환의 위험성을 줄이기 위해 적극적인 투약이 권고된다. 그 외에도 TSH가 지속적으로 상승하거나, 만성갑상선염이나 갑상선종이 동반되거나 갑상선엽절제술을 받은 경우 등 현성 갑상선기능저하증으로 진행할 가능성이 높다고 예측되는 경우에는 LT4 치료를 고려한다.

II. 상황별 TSH의 참고치를 구분하는 것이 필요한가?

- 1) 무증상갑상선기능저하증 진단을 위한 TSH 참고치는 갑상선질환이 없는 일반인을 대상으로 조사된 각 지역, 연령별 자료에 근거한 값을 사용한다. (Strong, Moderate)
- 2) 우리나라의 TSH 참고치는 2015년 국민건강영양조사 결과에 근거한 0.6-6.8 mIU/L를 사용한다. (Strong, Moderate)
- 3) 무증상갑상선기능저하증은 TSH의 범위에 따라 경증(TSH 6.8-10 mIU/L)과 중증(TSH >10 mIU/L)으로 나누며, 연령에 따른 갑상선호르몬의 영향이 상이하므로 70세를 기준으로 성인과 고령으로 나눈다. (Strong, Moderate)

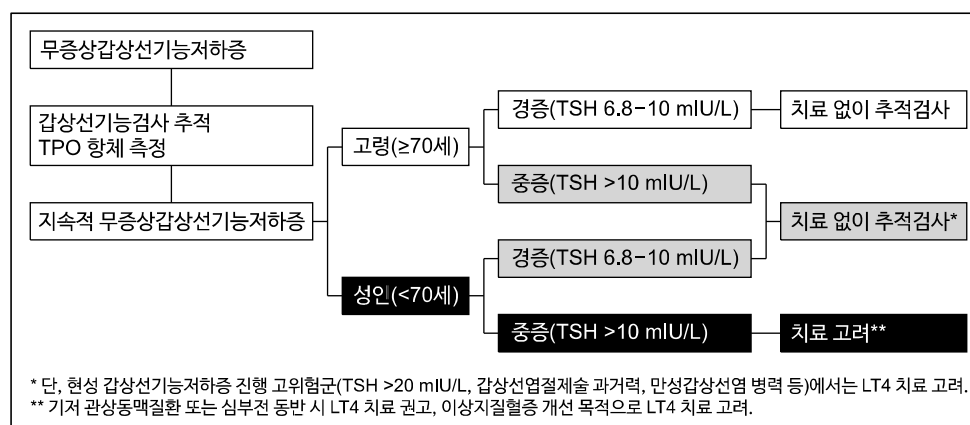


Fig. 1. 무증상갑상선기능저하증 진료지침 흐름도.

혈중 TSH의 참고치는 대상 집단의 기저 갑상선질환이 없는 건강한 집단의 95%가 포함되는 TSH 농도로 결정한다. 일반적으로 TSH 농도는 여성에서 높고, 나이가 증가할수록, Caucasian보다 아시아인에서 높고, 요오드 섭취가 많을수록 높다.⁶⁻¹²⁾ 연령이 증가할수록 TSH가 높아지므로 무증상갑상선기능저하증의 유병률은 고령 인구에서 8-18%까지 높아지는데, 고령의 환자는 심혈관질환이나 골다공증 등의 LT4 치료에 따른 부정적인 영향을 받을 수 있는 동반질환을 가지는 경우가 많아 LT4 치료에 대해 신중해야 한다. 특히 고령화 사회로 급격히 변모하는 우리나라의 현실을 감안하여 본 TF는 무증상갑상선기능저하증 진단을 위한 혈중 TSH의 참고치를 국내 자료를 바탕으로 제시하고 연령별로 치료 방침을 세분화하는 것이 바람직하다는 데 의견을 모았다.^{2,4)}

2013년-2015년 제6기 한국 국민건강영양조사를 바탕으로 갑상선질환이 없는 일반인 6546명의 TSH를 분석한 결과, 평균 TSH 농도는 2.16 mIU/L, 대상 집단의 2.5-97.5%의 TSH 농도에 해당하는 참고치는 0.62-6.86

mIU/L였다. 여성의 평균 TSH 농도는 2.24 mIU/L로 남성 평균 2.09 mIU/L보다 높았으며, 연령에 따른 분포는 10대와 70대 이상에서 가장 높고 40대에서 가장 낮은 U자형이었다(Table 2).^{10,13)} 단일기관 약 2만 명의 건강검진 자료를 후향적으로 분석한 다른 연구에서도 평균 TSH 농도는 2.38 mIU/L, TSH의 참고치는 0.73-7.06 mIU/L로 보고하였다.¹⁴⁾ 또한 안성지역에 거주하는 3021명을 12년간 전향적으로 관찰한 코호트 연구에서 TSH가 6.57 mIU/L 초과인 경우 관찰 8년 차부터 심혈관질환의 유병률과 사망률이 증가함을 보고하였다.¹⁵⁾ 즉, 혈중 TSH 4.0-6.5 mIU/L의 환자들은 수년이 지나도 건강 효과에 악영향을 받지 않았다.

보고된 연구결과들에 따르면 한국인의 혈중 TSH 분포는 두 가지 특이점을 가진다. 첫 번째, 한국인 혈중 TSH 농도의 상한선은 다른 나라에 비해 높다. 다른 나라의 혈중 TSH 상한선이 4-5 mIU/L인데 비해¹⁶⁻¹⁸⁾ 국내 혈중 TSH의 상한선은 모두 6-7 mIU/L였다(Table 3). 또한 TSH 4-7 mIU/L인 환자들은 시간이 지나도 갑상선기

Table 2. 한국인 기준집단(reference population)*에서 혈중 TSH 농도 분포(mIU/L)¹³⁾

Age (year)	All				Male				Female			
	Mean	Percentile			Mean	Percentile			Mean	Percentile		
		2.5	Median	97.5		2.5	Median	97.5		2.5	Median	97.5
10-19	2.33	0.63	2.45	7.37	2.44	0.75	2.47	6.92	2.31	0.57	2.39	7.47
20-29	2.15	0.67	2.25	6.05	2.13	0.66	2.22	6.09	2.22	0.67	2.26	6.00
30-39	2.05	0.61	2.07	6.42	2.00	0.68	2.04	6.05	2.12	0.50	2.17	6.54
40-49	2.04	0.58	2.09	6.20	1.94	0.59	1.97	5.96	2.16	0.55	2.20	7.20
50-59	2.20	0.49	2.30	8.11	2.06	0.53	2.08	7.02	2.38	0.42	2.56	9.19
60-69	2.17	0.56	2.21	7.77	2.07	0.53	2.13	7.35	2.26	0.56	2.28	7.87
>70	2.32	0.42	2.28	6.68	2.18	0.28	2.04	6.53	2.48	0.44	2.42	6.80

*기준집단(reference population): 갑상선질환이 없고, 갑상선질환의 가족력이 없으며 갑상선자가항체 음성이고 현재 임신 중이 아닌 상태의 인구집단

Table 3. 한국인 정상 혈중 TSH 농도 범위에 관한 국내 연구

자료	제6기 국민건강영양조사	건강검진(아산병원)	안성, KLoSHA 코호트	건강검진(영남대병원)
연도	2017	2014	2010	2008
대상자 수	6,564	5,778	3,399 (안성) 940 (KLoSHA)	1,591
TSH 평균값 (또는 중앙값), mIU/L	2.23 (IQR, 1.55-3.18)	2.38 (95%신뢰구간, 0.72-7.79)	2.53±3.31 (안성) 3.49±7.12 (KLoSHA)	1.37±1.95
TSH 기준치(2.5-97.5%), mIU/L	0.62-6.86	0.73-7.06	NA	0.38-4.35 (남성) 0.35-6.42 (여성)
참고문헌	10,13	14	20	8

IQR: interquartile range, KLoSHA: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging, NA: not available
Mean±standard deviation.

능저하증 관련 임상적 유의성이 발생하지 않은 점을 고려하면 적극적인 진단과 치료보다는 경과 관찰을 우선적으로 하는 것이 적절하다.

두 번째로, 다른 나라와 다르게 연령에 따른 변화가 선형적이지 않고 U자형이라는 점이다. 이는 우리나라의 요오드 섭취 형태와 연관성이 높다. 우리나라는 고요오드 섭취 국가로, 소변 요오드양으로 대변되는 요오드 섭취량과 TSH는 강한 양의 상관관계가 있다.¹³⁾ 한국인 TSH 농도를 연령별로 살펴보면, 40대에서 최저점을 보이다가 이후에는 점차 증가하는 양상을 보이고 있으며,¹⁹⁾ 국내 코호트 연구에서도 고령에서 갑상선기능저하증의 유병률이 높아지는 등²⁰⁾ 연령 증가에 따른 혈중 TSH 농도 증가는 뚜렷하다. 요오드 섭취가 많은 다른 나라의 연구에서도 연령에 따라 TSH 농도가 선형적으로 변하지는 않는다고 보고된 바 있다.²¹⁾ 이를 종합하여 본 지침에서는 한국 국민영양조사 결과에 근거하여 혈중 TSH의 참고치를 0.6-6.8 mIU/L로 새롭게 제안하였다. 단, 임상적 유용성을 고려하여 연령별, 성별 참고치를 구분하지는 않았다.

새롭게 제안된 TSH 참고치는 전국적으로 5000명 이상의 기준 집단(reference population)에서 단일한 검사법(전기화학발광 면역분석법; electrochemiluminescence immunoassay, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을 통해 얻어진 TSH 결과에 근거한다. 기준 집단은 갑상선 질환 및 가족력이 없으며 갑상선자가항체 음성이고 현재 임신 중이 아닌 상태로 정의하였으며, 이로써 TSH 측정값에 영향을 미칠 수 있는 요인을 최소화하였다. 그러나 근거 문헌과 다른 측정법 또는 다른 제조사의 kit를 사용하는 경우, 측정 결과에 일부 차이가 나타날 수 있다.²²⁾ 향후 측정법 간 차이를 표준화하는 방법이 고안되고, 이에 근거한 대규모 전향적 연구가 이루어지면 이러한 제한점을 극복할 수 있을 것으로 기대한다.

무증상갑상선기능저하증은 TSH의 범위에 따라 경증(TSH 6.8-10 mIU/L)과 중증(TSH >10 mIU/L)으로 나뉘는데, 무증상갑상선기능저하증의 90%가 경증에 해당한다.⁷⁾ 다만, 혈중 TSH 농도는 여러 상황에 따라 변동폭이 큼에 주의해야 한다. 기본적으로 TSH 분비에 일종변동이 있어 이른 오후에 최저치를 보이고 저녁과 밤에 높아진다.^{23,24)} 또한 TSH 농도는 일과성 갑상선염 등의 질환이나 약제, 수면 습관, 운동, 우울증, 체형에 따라서도 영향을 받는다.²⁵⁾ 그러므로 TSH가 정확하게 측정되었는지 검토하고, 충분한 간격을 두고 재측정하여 TSH 상승이 지속적인지 반드시 확인하여야 한다.

TSH 측정 간격은 TSH의 범위와 환자의 상태에 따라 달리 정한다. 일반적으로 6개월 내 재측정할 것을 권유하며,^{4,26)} 경증의 경우에는 더 늦게, 중증의 경우에는 더 일찍 검사해 볼 수 있다.²⁷⁾

III. 현성 갑상선기능저하증으로 진행하는 빈도와 위험인자는?

- 1) 처음 발견된 무증상갑상선기능저하증은 치료 여부를 결정하기 위해 TSH 추적검사를 시행한다. (Strong, Moderate)
- 임상적 고려 사항: 처음 발견 2-3개월 후 추적검사를 고려한다.
- 2) 무증상갑상선기능저하증의 경과를 예측하기 위해 갑상선 과산화효소(thyroperoxidase, TPO) 항체를 측정한다. (Strong, Moderate)
- 3) 진단 당시 높은 TSH 및 낮은 free T₄, TPO 항체 양성, 추적검사에서 2배 이상 상승하는 TSH, 여성, 갑상선염 등이 현성 갑상선기능저하증으로 진행하는 위험인이므로, 이를 고려한 추적검사 및 치료가 필요할 수 있다. (Weak, Moderate)

무증상갑상선기능저하증의 유병률

무증상갑상선기능저하증의 유병률은 인구집단의 나이, 성별, 인종, 지역은 물론 TSH 측정 방법에 따라 서로 다양해서,²⁸⁾ 4-20%로 알려져 있고,²⁹⁾ 한국인 유병률은 TSH 4.0 mIU/L를 참고치로 하였을 때 0.2-17.3%로 보고되었다.^{12,28,30)} 건강검진 데이터를 분석한 연구에서 무증상갑상선기능저하증의 유병률은 0.1%에서 5.0%였으나, 대규모 인구 집단 코호트를 기반으로 한 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES)에서는 40-70세 성인에서 11.7%, 지역사회 기반 코호트 연구(Korean Longitudinal Study on Health and Aging, KLoSHA)에서는 65세 이상 성인에서 17.3%의 유병률을 보였다.²⁰⁾ 또한 제6기 국민건강영양조사 기반 관찰연구에서는 유병률이 3.1% (남성 2.26%, 여성 4.04%)였고, 여성이거나, 고령인 경우 유병률이 증가하였다.¹⁰⁾

무증상갑상선기능저하증의 유병률은 일반적으로 요오드 과잉 섭취 지역에서 높다.³¹⁾ 한국인 국민건강영양조사 자료의 6564명의 요증 요오드 농도를 분석한 결과²⁸⁾ 평균 요오드 섭취량은 299.3 $\mu\text{g/L}$ (사분위수 범위, 158.8-699.8 $\mu\text{g/L}$)로, WHO에서 제안하는 요오드 권장 섭취량 (적정 수준: 100-199 $\mu\text{g/L}$)³²⁾을 크게 상회하였다. 요오드

권장 섭취량을 초과하는 사람이 66.3%였으며^{33,34)} 요오드 과잉섭취는 무증상갑상선기능저하증 및 현성 갑상선기능저하증 발병과 연관되었다.²⁸⁾

무증상갑상선기능저하증의 원인

무증상갑상선기능저하증의 원인으로 자가면역갑상선염, 현성 갑상선기능저하증인데 갑상선호르몬제 복용이 불충분한 경우, 갑상선엽절제술, 방사성요오드 치료, 경부 방사선치료, 일과성 갑상선염, 약제, 요오드 과잉 섭취, 생리학적 변화 등이 있다.³⁵⁻³⁸⁾ 기저 갑상선질환으로는 하시모토 갑상선염, 아밀로이드증, 사르코이드증(sarcoidosis), 혈색소침착증(hemochromatosis), 리이델갑상선염(Riedel thyroiditis), 피부경화증(scleroderma) 등에 의한 침윤성 갑상선염, 갑상선 무형성증 등이 원인질환이 될 수 있다.

원인 약제로는 요오드 포함 조영제, 아미오다론, 리튬, 타이로신키나제억제제(tyrosine kinase inhibitor; sunitinib, sorafenib, lenvatinib, cabozantinib 등), 인터페론 알파, 혹은 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor; ipilimumab, pembrolizumab) 등이 알려져 있다.³⁵⁻⁴¹⁾ 요오드 섭취량은 결핍 혹은 과잉 모두 무증상갑상선기능저하증을 일으킬 수 있는데, 우리나라에서 무증상갑상선기능저하증 환자

Table 4. 무증상갑상선기능저하증의 원인

갑상선질환

- 만성 자가면역갑상선염(하시모토 갑상선염)
- 침윤성 갑상선염(아밀로이드증, 사르코이드증, 일차 갑상선림프종, 리이델 갑상선염)
- 일과성 갑상선염(아급성, 무통성, 산후 갑상선염)
- 현성갑상선질환에서 부적절한 LT4 치료: 약물용량의 부적절, 약물순응도 저하, LT4 흡수감소(철분, 칼슘, 콜레스티라민, 식품섬유 등), T4대사 증가(페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈 등)
- 갑상선무형성증

비갑상선질환

- 정상 갑상선기능질환증후군(sick euthyroid syndrome)의 회복기
- 부신피질저하
- 만성신부전
- 두경부 악성종양
- 심한비만 (체질량지수 $>40 \text{ kg/m}^2$)
- 중추갑상선기능저하증 혹은 중추갑상선기능항진증
- 갑상선호르몬저항증후군

약제

- 요오드 조영제, 아미오다론, 리튬, 타이로신인산화효소수용체억제제, 인터페론알파, 혹은 면역관문억제제(ipilimumab, pembrolizumab 등)

요오드 섭취의 결핍 또는 과잉

Others

- 고령
- 계절 변화(겨울) 및 일중 변화
- 측정 방법에 따른 차이
- TSH 측정 길항 작용(이중친화항체, 류마티스 인자, 비오틴, macro-TSH, 혹은 TSH 아형 이상 등)

TSH: thyroid-stimulating hormone

64명에서 시행한 전향적 연구결과 1일 평균 요오드 섭취량은 290.61 μg 으로 요오드 과잉 상태였고, 이들에게 요오드 섭취를 제한하자 48.5%의 환자에서 갑상선 기능이 정상화되었다.⁴²⁾

생리학적 변화로는 계절의 변화, 비갑상선 질환의 회복기, 아급성갑상선염이나 무통성갑상선염, 산후갑상선염의 회복기에도 관찰된다. 그 외에 이종친화항체, 류마티스 인자, 비오틴, macro-TSH, 혹은 TSH 아형 이상에 의한 TSH 측정 방법에 따른 차이, 중추갑상선기능저하증 혹은 항진증, 갑상선호르몬저항증후군, 신기능 이상, 부신피질호르몬부족, 비만, 고령 등이 있다(Table 4).^{35,37,38)}

무증상갑상선기능저하증에서 현성 갑상선기능저하증으로 진행되는 위험인자

무증상갑상선기능저하증의 추적관찰과 치료에 있어 가장 중요한 점은 현성 갑상선기능저하증으로 진행 여부이다. 무증상갑상선기능저하증에서 현성으로 진행하는 데는 다양한 인자들이 관련된다.^{28,43)} 먼저 무증상갑상선기능저하증 자체가 현성 갑상선기능저하증으로의 진행 위험 인자이며, 무증상갑상선기능저하증 환자는 정상 갑상선기능 환자에 비하여 5년 이내 현성 갑상선기능저하증이 될 확률이 10배 정도 높으며,⁴⁴⁾ 이환율은 5년 추적관찰 시 2.0-3.4%, 10년 이상 추적관찰 시 33-55%이다.⁴⁵⁾

현성 갑상선기능저하증으로 진행되는 잘 알려진 위험인자로 TPO 항체 양성,^{11,26,46-50)} 첫 진단 시 낮은 free T4 혹은 높은 TSH 농도(TSH ≥ 10 mIU/L), 추적관찰 시 TSH의 2배 이상 상승, 여성, 갑상선 초음파에서 에코저하 혹은 염증 소견이 있는 경우이다.^{11,26,44,45,47,50-53)} 이처럼 현성 갑상선기능저하증으로 진행 위험이 높은 환자의 경우에는 추적검사를 소홀히 하지 않도록 해야 하며, 특히 TSH 20 mIU/L 이상으로 증가하거나 갑상선염절제술의 과거력이나 만성갑상선염의 병력이 있어 현성 갑상선기능저하증의 진행이 예상되는 경우에는 LT4 치료를 고려해야 한다.

그 밖의 위험인자로 고령, 갑상선종, 경부 방사선치료 병력, 요오드 과잉 섭취, 고혈당(식후 2시간 혈당 ≥ 200 mg/dL), 높은 콜레스테롤(총콜레스테롤 ≥ 240 mg/dL), 높은 중성지방(중성지방 ≥ 200 mg/dL), 2단계 비만(체질량지수 > 30 kg/m²), 고혈압, 심방세동, 신장질환, 아미오다론 투약 등이 알려져 있다(Table 5).^{26,47,48,50,54)}

Table 5. 현성 갑상선기능저하증으로 진행되는 위험인자

높은 혈중 TSH 농도
혈중 TSH 농도의 지속적인 상승
갑상선종대
TPO 항체, 갑상선글로불린 항체 양성
여성
혈당 이상
이상지질혈증
비만
고혈압
심방세동
신장질환
아미오다론 약제 투약

TPO: thyroperoxidase, TSH: thyroid-stimulating hormone

무증상갑상선기능저하증의 진단 시 갑상선 자가항체의 측정

TPO 항체, 갑상선글로불린 항체의 측정은 갑상선 자가면역에 가장 민감한 혈청학적 검사이다. 특히 TPO 항체 양성인 경우는 음성에 비해 현성 갑상선기능저하증으로의 이환율이 2배 이상인 것으로 알려져 있기 때문에 무증상갑상선기능저하증 환자 첫 내원 시 측정이 필요하다.⁵⁰⁾ 다만, TPO 항체 혈청 농도는 시간 경과에 따라 감소할 수 있기에 자가항체의 반복 측정이 추가적인 정보를 제공하지는 않는다.⁴⁾ 일부 무증상갑상선기능저하증 환자에서 TPO 항체 음성, 갑상선글로불린 항체 양성을 보이는 경우가 있기 때문에 갑상선글로불린 항체 측정도 도움이 된다.^{45,54,55)} 또한 무증상갑상선기능저하증 환자의 약 20%에서는 TPO 및 갑상선글로불린 항체가 모두 검출되지 않는데, 이러한 환자에 갑상선 초음파를 시행했을 때 갑상선 실질 에코의 증가 및 감소, 거친 표면, 전후 방향(anteroposterior) 길이의 증가 혹은 감소, marginal nodularity, micro-nodulation 등의 소견은 자가면역갑상선염을 조기에 진단할 수 있는 증거를 제공하므로,^{45,50,52)} 필요시 갑상선 초음파검사를 시행하는 것도 무증상갑상선기능저하증의 예후를 예측하는 데 도움이 된다.

IV. 무증상갑상선기능저하증은 심혈관대사질환에 부정적 영향을 미치는가?

- 1) 성인(<70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT4 치료는 심혈관질환이 동반되어도 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)
- 2) 성인(<70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT4 치료는 기저 관상동맥질환 또는 심부전이 동반되어 있는 경우 시행한다. (Strong, Moderate)
- 3) 고령(≥70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT4 치료를 시행하지 않는다. (Strong, High)
- 4) 고령(≥70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT4 치료는 심혈관질환이 동반되어도 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)
- 5) 무증상갑상선기능저하증에서 대사증후군 및 비만 치료 목적으로 LT4 치료를 시행하지 않는다. (Strong, Moderate)
- 6) 중증(TSH >10 mIU/L) 무증상갑상선기능저하증이 이상 지질혈증과 동반된 경우 성인(<70세)에서는 이상지질혈증의 개선 목적으로 LT4 치료를 고려할 수 있다. (Weak, Moderate)

무증상갑상선기능저하증과 심혈관 및 대사질환과의 연관성에 대해서는 최근 많은 연구들이 연령에 따라 서로 다른 결과를 보고하고 있다(Table 6).

심혈관질환

무증상갑상선기능저하증은 좌심실 확장 기능장애뿐만 아니라 안정 및 운동시의 좌심실 수축 기능 감소와 관련 있으며,⁵⁶⁻⁵⁸⁾ 혈관저항의 증가, 동맥혈관의 경직, 혈관내피 기능장애 및 죽상동맥경화증과 같은 혈관 이상의 위험을 높인다.⁵⁹⁻⁶³⁾ 또한, RCT를 포함한 여러 중재연구에서 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT4 치료가 심혈관 구조 및 기능 표지자들을 개선하였다.^{60,62,63)} 이는 무증상갑상선기능저하증으로 인한 심근기능저하, 대사 지표 및 혈관 기능의 변화가 주요 심혈관질환의 위험성을 증가시키고, LT4 치료는 그 위험성을 낮출 수 있음을 의미한다.

최근 대규모 코호트 연구를 포함한 메타분석 결과들은 특정 연령에서 특정 심질환과 무증상갑상선기능저하증의 연관성을 보고하였다. 75,000명 이상의 참가자가 포함된 Thyroid Studies Collaboration 코호트 연구⁶⁴⁻⁶⁷⁾의 메타분석에서는 무증상갑상선기능저하증과 심방세동,⁶⁷⁾

심부전,⁶⁶⁾ 뇌졸중,⁶⁵⁾ 관상동맥질환,⁶⁴⁾ 심혈관질환에 의한 사망⁶⁴⁾ 및 전체 사망률⁶⁴⁾의 증가와의 연관성은 입증하지 못하였지만, TSH >10 mIU/L의 중증 무증상갑상선기능저하증 환자에서는 심부전, 관상동맥질환, 관상동맥질환으로 인한 사망의 위험도가 정상 대비 유의하게 상승하였다.^{64,66)} 또한 후향적 코호트 연구 35개를 포함한 메타분석은 무증상갑상선기능저하증에서 심혈관질환의 위험도가 1.33배 상승하는 것으로 보고하였고, 이러한 경향은 심혈관질환 고위험군에서 두드러졌으나, 65세 이상에서는 유의하게 증가하지 않았다.⁶⁸⁾

무증상갑상선기능저하증의 LT4 치료 효과에 대한 대규모 RCT는 고령 인구에서 시행되었는데, 대표적으로 두 연구를 들 수 있다. 첫 번째로 TRUST (Thyroid Hormone replacement for Untreated Older Adults with Subclinical Hypothyroidism)⁶⁹⁾ 연구는 총 737명의 65세 이상의 무증상갑상선기능저하증 환자(평균 연령 74.4세, 평균 기저 TSH 6.4 mIU/L)들을 모집하여 LT4 치료군(용량 중앙값 50 μg/일)과 위약군으로 나누었는데, 중재 1년 후 심혈관질환 발생률에 차이가 없었다. 더불어 2019년에 발표한 80세 이상 고령 무증상갑상선기능저하증 환자 251명을 대상으로 한 RCT인 IEMO (Institute for Evidence based Medicine in Old age)에서도 LT4 치료는 심혈관질환 및 전체 사망을 감소시키지 않았다.⁷⁰⁾ 따라서 70세 이상의 고령의 경증 무증상갑상선기능저하증 환자에서는 LT4 치료를 권고하지 않으며, 중증 무증상갑상선기능저하증에서도 심혈관질환의 치료 목적으로 LT4 치료를 권고할 만한 연구결과가 부족하여 일반적으로 권고되지 않는다.

성인 무증상갑상선기능저하증을 대상으로 진행된 RCT는 현재까지 없지만, 후향적 연구와 메타분석 연구에서는 LT4 치료가 전체 사망률^{71,72)}과 심혈관질환 연관 사망률,⁷¹⁾ 그리고 허혈성 심질환⁷³⁾의 위험성을 낮추었다. 따라서 70세 미만 성인의 경우, 경증 무증상갑상선기능저하증에서는 심혈관질환의 치료 목적으로 LT4 치료를 권고하지 않으나, 기저 심혈관질환이 동반된 중증 무증상갑상선기능저하증에서는 심혈관질환 예후 향상을 위해 LT4 치료를 고려할 수 있다.

현재까지 무증상갑상선기능저하증과 사망과의 연관성에 관해서는 대규모 RCT 결과가 없을 뿐 아니라, 후향적 연구나 코호트 연구 결과들도 일관된 경향성이 부족하다.^{64,68,70,74)} 다만, 최근 발표된 9020명의 미국 국민건강영양조사에서는 무증상갑상선기능저하증을 포함하여 TSH 상승은 전체 사망위험 증가와 관련이 있었으며, 무증상갑상선기능저하증 환자에서 심혈관질환이 전체 사

Table 6. 무증상갑상선기능저하증 환자의 심혈관대사질환 위험을 분석한 메타분석 결과 요약

	대상자 수 (코호트 수)	대상자 연령 범위	여성비율 (%)	TSH 범위 (mIU/L)	무증상갑상선기능 저하증 검사건수/ 전체 참가자수	위험도 (95%신뢰구간)	참고 문헌
심혈관질환							
심방세동	3,765 (11)	46-85	52	4.5-6.9 7.0-9.9 10.0-19.9	149/1,365 43/377 22/189	0.91 (0.71-1.14) 0.95 (0.68-1.33) 0.93 (0.60-1.44)	67
심부전	24,742 (6)	58-75	54	4.5-19.9 10.0-19.9	250/2,068 40/224	1.22 (0.93-1.59) 1.59 (1.15-2.19)	66
뇌졸중	37,842 (17)	46-85	51	4.5-19.9	246/2,592	0.97 (0.77-1.22)	65
관상동맥질환	25,977 (7)	46-85	52	4.5-19.9 10.0-19.9	430/2,020 70/235	1.18 (0.99-1.40) 1.89 (1.22-2.82)	64
치명적 심혈관질환	283,578 (27)	NA	NA	NA	21,176/555,530	Mean age <65; 1.54 (1.21-1.96) Mean age ≥65; 1.07 (0.97-1.18)	68
사망							
심혈관 사망	54,301 (10)	46-85	60	4.5-19.9 10.0-19.9	210/3,348 28/333	1.15 (0.99-1.34) 1.54 (1.07-2.23)	64
전체 사망	55,287 (11) 532,332 (27)	46-85 NA	60 NA	4.5-19.9 NA	915/3,450 21,176/555,530	1.13 (0.98-1.29) Mean age <65; 1.28 (1.10-1.48) Mean age ≥65; 1.13 (0.97-1.33)	64 68
대사증후군 이상지질혈증	79,727 (18)	46.7±10.9	46	NA	NA	1.28 (1.19-1.39) 가중평균차이(95% 신뢰구간)	83
총콜레스테롤	41,177 (15)	55.7±18.8	59-60	NA	NA	12.17 (7.79-16.54)	85
중성지방	42,562 (16)	55.1±18.5				13.19 (4.92-21.46)	
HDL-콜레스테롤	42,562 (16)	55.3±18.6				-0.50 (-1.90-0.89)	
LDL-콜레스테롤	41,177 (15)	55.9±18.9				7.01 (3.95-10.06)	

NA: not available

Mean±standard deviation.

망의 14.3%에 기여하는 것으로 보고하였다.⁷⁴⁾ 하지만 대규모 RCT 및 국내 연구 결과의 부족으로 무증상갑상선기능저하증 환자에서 사망률 개선의 목적으로 LT4 치료는 권고하지 않는다.

대사증후군 및 비만

갑상선기능저하증은 체중 증가는 물론 대사증후군의 위험을 높인다. 비만 인구에 대한 코호트 연구에서도 TSH와 체중은 양의 상관관계가 확인되었고^{75,76)} 두 개의 중요한 종단연구에서 TSH 증가는 체질량지수 증가와 연관되었다.^{77,78)} 또한 위우회술과 같은 비만수술(bariatric surgery) 후 상당한 체중 감소가 TSH 수치 감소와 연관됨이 보고되었으며⁷⁹⁻⁸²⁾ 최근 메타분석에도 무증상갑상선기능저하증 환자에서 대사증후군의 승산비(odds ratio)가 정상 갑상선기능 대비 1.39배 높았다.⁸³⁾

다만, 65세 이상의 고령 무증상갑상선기능저하증 환

자를 대상으로 진행한 TRUST 연구에서 LT4 치료는 체질량지수 및 허리둘레를 감소시키지 못하였고,⁶⁹⁾ LT4 치료가 비만 및 대사증후군을 개선한다는 대규모 RCT 결과가 없으므로, 현 시점에서는 이들 질환의 개선목적으로 LT4 치료를 권고하지 않는다.

이상지질혈증

무증상갑상선기능저하증은 이상지질혈증의 위험성을 높이나, LT4 치료의 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다. 한 대규모 역학연구에서 혈중 TSH와 이상지질혈증이 선형 상관관계를 가지며, 무증상갑상선기능저하증에서는 현성 갑상선기능저하증과 정상의 중간 정도로 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 상승하였다.⁶⁾ EPIC-Norfolk 전향적 연구에서는 무증상갑상선기능저하증 여성에서만 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 중성지방 상승이 관찰되어 무증상갑상선기능저하증의 혈청 지질

에 대한 영향은 성별에 따라 다를 수도 있음을 확인하였다.⁸⁴⁾ 최근 발표된 메타분석 연구는 무증상갑상선기능저하증 환자에서 정상 갑상선기능 인구 대비 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 중성지방 농도가 상승하였으나 HDL 콜레스테롤과는 관련성이 없었다고 발표하였다.⁸⁵⁾

소규모 RCT에서 무증상갑상선기능저하증 환자 대상 LT4 치료가 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤을 감소시켰고^(60,86-88) 특히 TSH >12 mIU/L의 성인 중증 무증상갑상선기능저하증 환자에서 그 효과가 뚜렷하였다. 또한 최근 발표된 메타분석 및 체계적 문헌고찰 연구에서 LT4 치료가 총 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤을 각각 11.2 mg/dL, 8.5 mg/dL 낮추었다.^{89,90)} 이러한 결과를 바탕으로, 성인 중증 무증상갑상선기능저하증에서는 고지혈증 개선의 목적으로 LT4 치료를 고려할 수 있다. 그러나 경증 무증상갑상선기능저하증에서 이상지질혈증 치료를 위한 LT4 치료 효과에 대해서는 상이한 결과를 보이고 있어,^{86,89)} 본 진료지침에서는 경증 무증상갑상선기능저하증 환자에게 이상지질혈증 개선을 위한 LT4의 치료를 권고하지 않는다.

V. 무증상갑상선기능저하증은 심리 및 인지기능에 부정적 영향을 미치는가?

- 1) 성인(<70세) 무증상갑상선기능저하증에서 우울증을 개선하기 위한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다.
(Weak, Low)
- 2) 고령(≥70세) 무증상갑상선기능저하증에서 인지기능을 개선하기 위한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다.
(Weak, Moderate)

우울증

무증상갑상선기능저하증은 우울증의 위험을 높이거나 LT4 치료에 의한 개선효과는 뚜렷하지 않다. 25개의 관찰연구를 종합한 메타분석에서 무증상갑상선기능저하증은 우울증 진단 또는 주요 우울증상과 미약하지만 유의한 연관(승산비 1.13, 95% 신뢰구간 1.01-1.28)을 보였다.⁹¹⁾ 다른 메타분석에서도 무증상갑상선기능저하증은 우울 증상과 유의한 연관성(상대위험도 2.35, 95% 신뢰구간 1.84-3.02)이 있었다.⁹²⁾ 다만, 60세 미만 무증상갑상선기능저하증 환자에서는 우울증 진단 위험도가 3.8배(95% 신뢰구간 1.02-14.18) 증가하고 주요 우울 증상도

증가한 반면, 60세 이상의 경우에는 우울증 진단과 주요 우울 증상 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 연령에 따른 차이가 있음이 알려졌다.⁹³⁾

LT4 치료가 무증상갑상선기능저하증 환자에서의 우울 증상 개선에 도움이 되는지 확인하기 위해 4개의 RCT가 시행되었는데, 60-100명의 비교적 작은 규모의 연구였지만 LT4 치료가 우울 증상을 유의하게 개선하지 못하였다. 또한 이들 연구들의 메타분석 결과 역시 대조군 대비하여 유의한 효과가 관찰되지 않았다.⁹⁴⁾ 즉, 무증상갑상선기능저하증은 우울증과 연관성을 보였고, 연령에 따른 차이가 있었지만, LT4 치료의 효과는 입증되지 않았다. 따라서 무증상갑상선기능저하증에 동반된 우울 증상을 개선하기 위한 목적으로 LT4 치료는 권고되지 않는다.

인지기능과 치매

현성 갑상선기능저하증은 인지기능 저하와 연관되나, 무증상갑상선기능저하증은 인지기능 저하 또는 치매 발생과 유의한 연관성이 없다. 무증상갑상선기능저하증과 인지기능의 연관성은 대부분 60-70세 이상을 대상으로 연구되었는데, 지역사회 고령 환자를 대상으로 한 단면 연구에서 무증상갑상선기능저하증은 경도인지장애(mild cognitive impairment)와 유의한 연관성이 없었고,⁹⁵⁾ 전향적 코호트 연구들을 종합한 메타분석에서도 무증상갑상선기능저하증은 치매 진단이나 MMSE (mini-mental state examination) 점수 감소와 연관성이 없었다.⁹⁶⁾ 최근 각 환자의 개별 데이터를 취합하여 통합 분석(pooled analysis)한 전향적 관찰연구에서 전체 인지기능, 실행력, 기억력 모두 무증상갑상선기능저하증 환자와 정상 갑상선기능 환자 간에 차이가 없었다.⁹⁷⁾ 다만, 한 메타분석 연구에서 무증상갑상선기능저하증은 인지기능 저하와 유의한 상관성이 없었으나 75세 미만에 국한해서 분석하면 치매 상대 위험도가 1.81배(95% 신뢰구간 1.43-2.28) 증가하였다.⁹⁸⁾ 즉, 고령에서 무증상갑상선기능저하증과 치매 및 인지기능 저하와의 연관성이 일부 연구에서 보고되었으나 전체적으로는 관련성이 입증되지 못하였고, 비교적 젊은 성인에서의 연구 결과는 부족하다.

고령의 무증상갑상선기능저하증 환자에게 LT4 치료가 인지기능 개선에 도움이 되는지에 대해 4개의 RCT가 시행되었다. 이들 연구 중 가장 대규모 연구는 TRUST 연구로 LT4 치료군과 대조군 간 인지기능 개선에 유의한 차이가 없었다.⁹⁹⁾ 그 외 연구에서도 LT4 치료는 대조군 대비 유의한 효과를 보이지 않았고, 이들 연구의 메타분석 결과 역시 유의한 차이가 없어 인지기능 개선을 위한 LT4 치료는 권고되지 않는다.⁹⁴⁾

VI. 갑상선호르몬 치료가 갑상선기능저하증 관련 증상의 호전에 도움이 되는가?

- 1) 성인(<70세) 무증상갑상선기능저하증에서 갑상선기능저하증 관련 증상의 호전을 위한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Low)
- 2) 고령(≥70세) 무증상갑상선기능저하증에서 삶의 질 향상 또는 갑상선기능저하증 관련 증상의 호전을 위한 LT4 치료는 시행하지 않는다. (Strong, Moderate)

갑상선기능저하증과 관련된 증상들은 피로감, 근육 불편감, 냉감성(cold sensitivity), 건조한 피부, 목소리 변화, 변비 등과 같이 비특이적인 경우가 많아, 갑상선기능저하증과의 연관성을 명확히 구분하기는 어렵다. 그럼에도 이전 여러 진료지침에서는 연령이나 중증도뿐 아니라 증상에 따라서도 무증상갑상선기능저하증의 치료를 고려할 수 있다고 권고하였다.²⁾ 일례로 2013년에 발표된 유럽갑상선학회 진료지침에서는 경증 무증상갑상선기능저하증 성인에서 연관 증상이 동반되는 경우에 LT4 치료를 시행하고, 중증 무증상갑상선기능저하증에서도 고령이면서 증상이 있는 경우에 LT4 치료를 고려하도록 하였다.⁴⁾ 그러나 이들 진료지침이 근거로 사용한 연구들이 주로 소규모의 관찰 연구들이고 중증도에 따른 구분이 불명확한 경우가 많아 해석에 제한을 두어야 한다. 또한 최근 무증상갑상선기능저하증 대상 RCT 결과들이 보고되면서 연령과 증상에 따른 치료 필요성에 대한 개념이 변화되고 있다.

무증상갑상선기능저하증과 임상 증상의 연관성

후향적 연구들에서 정상 갑상선기능군과 비교하여 무증상갑상선기능저하증에서 임상 증상 및 삶의 질 점수가 유의하게 낮다고 보고되었으나, 실제 환자들의 평균 혈중 TSH 수치가 10 mIU/L 이상임에도 중증도에 따른 층화 분석 결과가 없었다.⁹⁹⁾ 콜로라도 지역에서 시행된 설문지 조사 단면 연구에서도 25,865명의 참여자 중 2336명(9.0%)이 무증상갑상선기능저하증이었는데, 더 많은 증상과의 연관성을 보여주었다. 다만, 정상 갑상선기능군에서도 약 1/3만이 증상이 전혀 없었으며, 나머지에서 1개 이상의 증상을 호소하였다.⁶⁾ 덴마크에서 시행된 단면 조사연구(1997-2005)는 376명의 무증상갑상선기능저하증 환자를 7619명의 정상 갑상선기능군과 비교하였는데, 갑

상선기능저하증과 관련된 증상 점수가 유의한 차이가 없었고,¹⁰⁰⁾ 혈중 TSH 수치와 증상 사이에도 연관성이 없었다.

무증상갑상선기능저하증 증상 호전을 위한 LT4 치료의 연령별 효과

영국에서 시행된 무증상갑상선기능저하증 환자 100명 대상 RCT에서 LT4 치료를 시행한 군은 위약군과 비교하여 피로감이 낮았으나 그 외의 증상 및 삶의 질 점수에 유의한 차이는 없었다.¹⁰¹⁾ 한 메타분석 연구에서 LT4 치료는 삶의 질 향상이나 증상 호전과 관련되지 않았다.⁹⁴⁾ 다만, LT4 치료군과 위약군을 비교하면 증상 호전은 유의하지 않았으나 세부 분석 결과 TSH ≥12 mIU/L 인 군에서는 증상의 호전을 보였다. 따라서 70세 미만 무증상갑상선기능저하증 환자에서 연관 증상의 호전만을 위한 LT4 치료는 권고되지 않는다.

고령 무증상갑상선기능저하증 환자를 대상으로 한 TRUST 연구에서 LT4 치료군은 위약군과 비교하여 갑상선기능저하 증상 점수 및 피로감 정도에서 유의한 차이를 보이지 않았다.⁶⁹⁾ 80세 이상 무증상갑상선기능저하증 환자 대상 IEMO 연구에서도 LT4 치료는 갑상선기능저하 관련 증상과 피로감을 유의하게 개선하지 못하였다.⁷⁰⁾ 따라서 70세 이상의 고령 환자에서 연관 증상의 호전만을 목표로 하여 LT4 치료는 권고되지 않는다.

이에 따라, IV. 심혈관 및 대사질환에 대한 무증상갑상선기능저하증의 부정적 영향과 치료 적응증, V. 심리 및 인지 기능에 대한 무증상갑상선기능저하증의 부정적 영향과 치료 적응증과 VI. 무증상갑상선기능저하증의 임상 증상과 치료 적응증을 종합적으로 고려하여 아래와 같이 무증상갑상선기능저하증의 LT4 치료 기준을 요약, 권고한다.

무증상갑상선기능저하증의 치료 선택

- 1) 성인(<70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)
- 2) 성인(<70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증은
 - 2-1) 기저 관상동맥질환 또는 심부전이 동반되어 있는 경우에는 LT4 치료를 시행한다. (Strong, Moderate)
 - 2-2) 이상지질혈증과 동반되어 있는 경우 이의 개선 목적으로 LT4 치료를 고려할 수 있다. (Weak, Moderate)
- 3) 고령(≥70세)에서 경증 무증상갑상선기능저하증에 대해 LT4 치료를 시행하지 않는다. (Strong, High)
- 4) 고령(≥70세)에서 중증 무증상갑상선기능저하증에 대한 LT4 치료는 일반적으로 권고하지 않는다. (Weak, Moderate)

VII. 갑상선호르몬 치료 시 약제 선택 및 추적관리 방법은 무엇인가?

- 1) LT4 경구투여는 무증상갑상선기능저하증의 가장 적절한 치료방법이다. (Strong, High)
- 2) LT4 필요용량은 체중과 성별에 따라 다르며, 고령 혹은 심혈관질환 위험을 동반한 환자는 초기 12.5-25 μg /일의 용량으로 시작하여 1-2개월 간격으로 갑상선기능검사를 추적하여 혈중 TSH의 정상화를 목표로 용량을 조정한다. (Strong, Moderate)
- 3) LT4 치료 중 갑상선기능이 항진 상태로 전환 시 용량의 감량 및 중단 시도가 필요하다. (Strong, Moderate)
- 4) LT4 치료를 하지 않는 무증상갑상선기능저하증은 주기적인 추적관찰을 시행하여야 하며, 적절한 검사 간격은 경증 및 중증에 따라 결정한다. (Weak, Moderate)

무증상갑상선기능저하증 치료 시 약제의 선택과 용량

무증상갑상선기능저하증은 대부분 치료가 필요하지 않은 경우가 많으며, 치료 시에는 경구용 LT4를 사용한다. 여러 RCT에서 무증상갑상선기능저하증 환자에서 LT4 치료는 정상 TSH 수치를 회복하고 유지하는 데 효과적이었다.^{86,101} 적절한 LT4 용량은 상황에 따라 다르지만, 일반적으로 12.5-50 μg /일 용량으로 시작하며 1-3개월 간격으로 용량을 조절하여 정상 TSH에 도달하도록 한다.^{2,4} 정상 TSH가 확인되면 TSH 검사 시행 주기는 3-6개월로 연장하며, 수치가 안정된 경우에는 1년마다 검사하면서 치료를 유지할 수 있다. 그러나 여러 관찰 연구에서 실제로 치료 중인 무증상갑상선기능저하증 환자 중 혈중 TSH를 정상 범위로 유지하는 비율은 40-60%로 비교적 낮게 보고된다.^{6,11,102} 과잉 용량이 투여되거나 부적절한 용법으로 투여되는 경우가 적지 않으며, 그로 인해 심혈관질환의 위험과 골다공증 및 골절의 위험이 높아지므로 주기적인 TSH 측정을 간과하여서는 안 된다.¹⁰³

무증상갑상선기능저하증 환자의 LT4 필요량은 환자의 체중, 연령, 동반질환 및 사용 약물에 따라 다를 수 있으며^{101,104} 체중이 증가할수록 LT4 필요량도 증가하여 최대 1일 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 까지 필요할 수 있다. 연령이 높을수록 LT4의 용량은 작게 필요하며, 65세 이상에서 TSH를 정상으로 유지하는데 평균 50 μg /일의 LT4가 필요했던 것에 비해,¹⁰⁵ 젊은 연령은 평균 68-71 μg /일이 필요하

였다.¹⁰⁶ 약물 투여 시작 용량도 연령과 동반질환에 따라 다르게 접근해야 한다. 이론적으로는 필요용량을 계산하여 한 번에 투여하는 것이 비용대비 효과적일 것으로 보이지만, 심혈관질환 특히 관상동맥질환이 있거나 고령인 경우에는 12.5-25 μg /일로 적게 시작하여 1-2개월마다 점차 증량하여 필요 용량에 천천히 도달하는 것이 안전하다.

LT4 치료를 시작하였더라도 이후 LT4를 중단할 수 있다. 무증상갑상선기능저하증 환자에서 LT4를 중단한 후 정상 갑상선 기능을 유지하는지에 대한 메타분석에 따르면 약 35.6%의 환자가 약물을 중단할 수 있었다.¹⁰⁷ LT4 중단을 예측하는 요인으로는 TSH < 10 mIU/L,¹⁰⁸ 초음파상 균질한 에코를 보이는 정상 갑상선 실질,¹⁰⁹ TPO 항체 음성,¹¹⁰ 나이가 많을수록, 갑상선종이 없을 때 등이다.¹⁰⁸ 이를 종합해 보면, LT4 치료를 시작했다 하더라도 경증의 무증상갑상선기능저하증 환자에서 TPO 항체 음성, 초음파상 정상 갑상선 실질을 보이는 경우에는 중단을 시도해 볼 수 있다.

LT4 복용법 및 주의 사항

적절한 약물 흡수를 위해 LT4는 반드시 공복에 복용하여야 한다. 혈중 TSH를 유지하는 가장 적절한 방법은 아침 식사 60분 전에 복용하는 것으로 알려져 있으나,¹¹¹ 독일의 한 연구는 마지막 식사 후 4시간 공복을 유지한 상태에서 취침 전 복용하는 것도 적절하다고 보고하였다.¹¹² 일부 음식들은 LT4의 흡수를 방해하기도 하는데, 우유같이 칼슘이 많이 포함되어 있는 음식과 커피, 두유 같은 음식이 해당된다.^{113,114} 또한 철분이 포함된 영양제, 제산제(H₂ receptor blocker or proton pump inhibitor), cholestyramine, raloxifene 같은 약제,¹¹⁵ 심한 위축성위염, 악성빈혈과 같은 위장관 질환과 비만수술¹¹⁶도 흡수를 저하와 연관된다. 이러한 환자들에게는 일반적인 용량보다 더 높은 용량의 LT4를 투여하거나 비타민C 또는 과일주스와 함께 복용하도록 하는 것이 도움이 된다.

T4에서 T3로의 전환이 저하되면 T3가 부족하여 갑상선기능저하증 증상이 나타날 수 있다는 이론적 배경에서 T3/T4 복합제가 더 유용할 수 있다는 주장이 제기되기도 하였다. 그러나, 갑상선기능저하증 환자들을 대상으로 LT4와 T3/T4 복합제를 비교한 메타분석 연구에서 복합제의 사용이 도움이 되지 못하였다.¹¹⁷ 현재까지 LT4와 비교하여 T3/T4 복합제가 더 유용하다는 증거는 충분하지 않기에 무증상갑상선기능저하증 환자들에게 T3/T4 복합제의 사용은 권고되지 않는다.

치료하지 않는 무증상갑상선기능저하증의 추적관리

무증상갑상선기능저하증은 1년에 약 5-8%에서 현성 갑상선기능저하증으로 진행하며, 반대로 6-35%는 정상 갑상선기능으로 회복한다. 무증상갑상선기능저하증으로 진단된 후에는 치료를 하지 않더라도 6개월 내에 재검사를 통해 TSH 상승이 지속되는지 확인해야 한다. 만약, 갑상선기능이 정상으로 회복되었고 항체도 음성이며, 갑상선 종대와 같은 갑상선질환의 다른 증거가 보이지 않는다면 추후에 더 이상의 검사는 필요하지 않다. 반대로 무증상갑상선기능저하증이 지속된다면 다시 한번 LT4 치료 필요 여부를 환자 상황에 따라 결정해야 하며 치료 없이 지속적인 경과관찰을 결정한다면 이후에는 6개월마다 경과를 관찰할 수 있으며, 특별한 변화를 보이지 않는다면 1년마다 경과관찰이 가능하다.

VIII. 무증상갑상선기능저하증 환자에게 교육할 사항은 무엇인가?

- 1) 지속되는 무증상갑상선기능저하증에서 정기적인 갑상선 기능검사가 필요함을 교육한다. 치료하지 않는 경우 현성 갑상선기능저하증으로 진행 여부를 확인하기 위해, 치료를 시작한 경우에는 LT4 용량 조정 및 지속 복용의 필요성을 평가하기 위해서이다. (GPS)
- 2) 만성 자가면역갑상선염이 의심되는 환자에게는 저요오드 식이를 권장하고, 고요오드 함유 건강보조식품은 피하며, 고요오드 함유 약제 복용은 주의할 것을 교육한다. (GPS)
- 3) 모든 가임 연령 여성에서는 임신 관련 주의 사항에 대해 교육한다. 특히 LT4 치료 없이 경과 관찰 중인 무증상갑상선기능저하증 여성에서는 계획 임신의 필요성에 대해 교육한다. (GPS)

*GPS (Good Practice Statement): 바람직한 임상관리를 위한 전문가 권고사항

무증상갑상선기능저하증이 지속되는 경우, 일반적인 병의 경과에 대한 설명과 함께 추적검사의 필요성을 교육하는 것이 필요하다(핵심질문 “III. 현성 갑상선기능저하증으로 진행하는 빈도와 위험인자는?” 참고). 즉각적인 LT4 치료가 고려되지 않는 경우라면 적절한 추적검사 간격을 알리고, 경과 중 갑상선기능저하증으로의 진행을 시사하는 증상이 동반될 경우 일찍 내원하도록 교육한다. LT4 치료를 시작한 경우에는 LT4 용량의 적절성 및 지속 투여의 필요성을 평가하기 위해 갑상선기능

에 대한 추적검사가 필요함을 교육한다. 동일 용량의 갑상선호르몬을 장기간 갑상선기능검사 추적 없이 복용할 경우 갑상선기능항진 상태로 전환될 위험이 있음을 알려야 하며, 이는 특히 다약제 복용 노인과 골다공증 및 부정맥이 동반된 환자에서 필수적이다.

상기한 내용대로, 현성 갑상선기능저하증으로의 진행과 연관 깊은 질환은 만성 자가면역갑상선염이다. 따라서 가족력 및 갑상선 자가항체 역가, 초음파 소견 등에 근거하여 만성 자가면역갑상선염이 진단되면 몇 가지 교육이 필요하다. 첫 번째는 요오드 섭취에 대한 주의사항이다. 고요오드 함유 음식(해조류, 해산물 등)을 지나치게 많이 섭취하지 않도록 교육하고,¹¹⁸⁾ 요오드 함유량이 높은 건강보조식품이나 약제(예: 다시마 진액 등)는 반드시 피하도록 한다. 두 번째는 만성 자가면역갑상선염의 임상 경과를 이해하도록 돕고, 장기적으로 갑상선기능과 임상 양상의 변화를 추적할 필요가 있음을 알리도록 한다.

자가면역갑상선염과 관련하여 가장 주목해야 하는 대상은 가임 연령의 여성이다. 대한갑상선학회의 “2014 임신 중 및 산후 갑상선기능질환의 진단 및 치료 권고안”¹¹⁹⁾에서 임신 시 혈중 TSH의 적정 농도를 4.0 mIU/L로 제시하고 있는 바, 무증상갑상선기능저하증 상태의 임신은 태아 및 산모에게 바람직하지 않다. 따라서 임신을 고려 중인 가임 연령 여성에서는 적절한 LT4 보충을 통해 임신 중 목표 TSH에 도달하도록 조치하고, 목표치에 도달하기 전까지는 피임하도록 교육한다. 무증상갑상선기능저하증이지만 LT4 보충을 시행하지 않고 있는 가임 연령 여성이 현재 임신을 고려하지 않는다면, 임신과 무증상갑상선기능저하증의 연관성 및 계획 임신의 필요성을 설명하고, 향후 임신 계획 시 또는 임신 확인 시에는 가능한 빨리 갑상선기능검사를 확인하고 적절한 치료가 필요함을 교육한다.

중심 단어: 무증상갑상선기능저하증, 갑상선자극호르몬, 레보 타이록신, 진단, 치료.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Hyun Kyung Chung: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5808>

Eu Jeong Ku: <https://orcid.org/0000-0001-5533-4989>
 Won Sang Yoo: <https://orcid.org/0000-0002-2314-4184>
 Yea Eun Kang: <https://orcid.org/0000-0002-2012-3716>
 Kyeong Jin Kim: <https://orcid.org/0000-0002-5878-6005>
 Bo Hyun Kim: <https://orcid.org/0000-0001-9632-9457>
 Tae-Yong Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4982-4441>
 Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>
 Chang Ho Ahn: <https://orcid.org/0000-0002-0702-0608>
 Jee Hee Yoon: <https://orcid.org/0000-0002-5919-6162>
 Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
 Jong Min Lee: <https://orcid.org/0000-0001-5418-8051>
 Eui Dal Jung: <https://orcid.org/0000-0003-2905-5382>
 Jae Hoon Chung: <https://orcid.org/0000-0002-9563-5046>
 Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>
 Won Bae Kim: <https://orcid.org/0000-0003-4544-1750>
 Ka Hee Yi: <https://orcid.org/0000-0002-1999-9841>
 Ho-Cheol Kang: <https://orcid.org/0000-0002-0448-1345>
 Do Joon Park: <https://orcid.org/0000-0001-9630-3839>

References

- Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(6):799-808.
- 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.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
- 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.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrisio-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
- 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.
- Jang YY, Kim CY, Hwang TY, Kim KD, Lee CH. Reference interval of serum thyroid hormones in healthy Korean adults. *J Prev Med Public Health* 2008;41(2):128-34.
- Kim HS, Kim BJ, Oh S, Lee DY, Hwang KR, Jeon HW, et al. Gestational age-specific cut-off values are needed for diagnosis of subclinical hypothyroidism in early pregnancy. *J Korean Med Sci* 2015;30(9):1308-12.
- Kim WG, Kim WB, Woo G, Kim H, Cho Y, Kim TY, et al. Thyroid stimulating hormone reference range and prevalence of thyroid dysfunction in the Korean population: Korea national health and nutrition examination survey 2013 to 2015. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32(1):106-14.
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1962-9.
- Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, Kim M, Park S, Oh HS, et al. Excessive iodine intake and thyrotropin reference interval: data from the Korean national health and nutrition examination survey. *Thyroid* 2017;27(7):967-72.
- Park SY, Kim HI, Oh HK, Kim TH, Jang HW, Chung JH, et al. Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: data from Korean national health and nutrition examination survey IV (2013-2015). *PLoS One* 2018;13(2):e0190738.
- Kim M, Kim TY, Kim SH, Lee Y, Park SY, Kim HD, et al. Reference interval for thyrotropin in a ultrasonography screened Korean population. *Korean J Intern Med* 2015;30(3):335-44.
- Moon S, Kong SH, Choi HS, Hwangbo Y, Lee MK, Moon JH, et al. Relation of subclinical hypothyroidism is associated with cardiovascular events and all-cause mortality in adults with high cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2018;122(4):571-7.
- Gurgel MHC, Ponte CMM, Fontes R, Rocha IV, Batista LAA, Sousa TCS, et al. Establishment of reference interval for thyroid-stimulating hormone using electrochemiluminescence assay in a healthy adult population from Fortaleza, Brazil. *Arch Endocrinol Metab* 2020;64(4):362-8.
- Clerico A, Trenti T, Aloe R, Dittadi R, Rizzardi S, Migliardi M, et al. A multicenter study for the evaluation of the reference interval for TSH in Italy (ELAS TSH Italian Study). *Clin Chem Lab Med* 2018;57(2):259-67.
- Chen X, Zheng X, Ding Z, Su Y, Wang S, Cui B, et al. Relationship of gender and age on thyroid hormone parameters in a large Chinese population. *Arch Endocrinol Metab* 2020;64(1):52-8.
- Kwon H, Kim WG, Jeon MJ, Han M, Kim M, Park S, et al. Age-specific reference interval of serum TSH levels is high in adolescence in an iodine excess area: Korea national health and nutrition examination survey data. *Endocrine* 2017;57(3):445-54.
- Choi HS, Park YJ, Kim HK, Choi SH, Lim S, Park DJ, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in two population based-cohort: Ansung and KLoSHA cohort in Korea. *Int J Thyroidol* 2010;3(1):32-40.
- van de Ven AC, Netea-Maier RT, Smit JW, Kusters R, van der Stappen JW, Pronk-Admiraal CJ, et al. Thyrotropin versus age relation as an indicator of historical iodine intake. *Thyroid*

- 2015;25(6):629-34.
- 22) Loh TP, Ehrenkranz J, Halsall D, Spencer CA, Van Uytfaange K, Kohrle J. *Clinical interpretation of thyroid tests: considerations for reference intervals. Thyroid* 2023;33(4):404-6.
 - 23) Roelfsema F, Pereira AM, Adriaanse R, Endert E, Fliers E, Romijn JA, et al. *Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and basal secretion with increased spikiness and approximate entropy. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):928-34.
 - 24) Roelfsema F, Pereira AM, Veldhuis JD, Adriaanse R, Endert E, Fliers E, et al. *Thyrotropin secretion profiles are not different in men and women. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3964-7.
 - 25) Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. *Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):5023-7.
 - 26) Azim S, Nasr C. *Subclinical hypothyroidism: when to treat. Cleve Clin J Med* 2019;86(2):101-10.
 - 27) Livingston EH. *Subclinical hypothyroidism. JAMA* 2019;322(2):180.
 - 28) Joung JY, Cho YY, Park SM, Kim TH, Kim NK, Sohn SY, et al. *Effect of iodine restriction on thyroid function in subclinical hypothyroid patients in an iodine-replete area: a long period observation in a large-scale cohort. Thyroid* 2014;24(9):1361-8.
 - 29) Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. *Subclinical hypothyroidism: a review. JAMA* 2019;322(2):153-60.
 - 30) Kim TH, Kim KW, Ahn HY, Choi HS, Won H, Choi Y, et al. *Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status. J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3420-9.
 - 31) 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.
 - 32) World Health Organization. *Urinary iodine concentrations for determining iodine status deficiency in populations. Geneva: World Health Organization; 2013.*
 - 33) Caldwell KL, Pan Y, Mortensen ME, Makhmudov A, Merrill L, Moye J. *Iodine status in pregnant women in the national children's study and in U.S. women (15-44 years), national health and nutrition examination survey 2005-2010. Thyroid* 2013;23(8):927-37.
 - 34) van de Ven AC, Netea-Maier RT, Ross HA, van Herwaarden TA, Holewijn S, de Graaf J, et al. *Longitudinal trends in thyroid function in relation to iodine intake: ongoing changes of thyroid function despite adequate current iodine status. Eur J Endocrinol* 2014;170(1):49-54.
 - 35) Fatourechi V, Klee GG, Grebe SK, Bahn RS, Brennan MD, Hay ID, et al. *Effects of reducing the upper limit of normal TSH values. JAMA* 2003;290(24):3195-6.
 - 36) Fatourechi V. *Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. Mayo Clin Proc* 2009;84(1):65-71.
 - 37) Yoo WS, Chung HK. *Subclinical hypothyroidism: prevalence, health impact, and treatment landscape. Endocrinol Metab (Seoul)* 2021;36(3):500-13.
 - 38) Cooper DS, Biondi B. *Subclinical thyroid disease. Lancet* 2012;379(9821):1142-54.
 - 39) Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, et al. *Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. J Endocrinol Invest* 2020;43(3):337-45.
 - 40) Mammen JS, Ghazarian SR, Rosen A, Ladenson PW. *Patterns of interferon-alpha-induced thyroid dysfunction vary with ethnicity, sex, smoking status, and pretreatment thyrotropin in an international cohort of patients treated for hepatitis C. Thyroid* 2013;23(9):1151-8.
 - 41) Bianchi L, Rossi L, Tomao F, Papa A, Zoratto F, Tomao S. *Thyroid dysfunction and tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. Endocr Relat Cancer* 2013;20(5):R233-45.
 - 42) Kwon O, Shin DY, Lee EJ. *Effect of iodine restriction on short-term changes in thyroid function in patients with subclinical hypothyroidism. J Nutr Health* 2022;55(2):250-62.
 - 43) Raza SA, Mahmood N. *Subclinical hypothyroidism: controversies to consensus. Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(Suppl 3):S636-42.
 - 44) Roberts L, McCahon D, Johnson O, Haque MS, Parle J, Hobbs FR. *Stability of thyroid function in older adults: the Birmingham elderly thyroid study. Br J Gen Pract* 2018;68(675):e718-26.
 - 45) Park WR, Oh TK, Jeon HJ. *Prospective observation of 5-year clinical course of subclinical hypothyroidism in Korean population. J Korean Med Sci* 2013;28(11):1622-6.
 - 46) Delshad H, Mehran L, Tohidi M, Assadi M, Azizi F. *The incidence of thyroid function abnormalities and natural course of subclinical thyroid disorders, Tehran, I.R. Iran. J Endocrinol Invest* 2012;35(5):516-21.
 - 47) Amouzegar A, Ghaemmaghami Z, Beigy M, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, et al. *Natural course of euthyroidism and clues for early diagnosis of thyroid dysfunction: Tehran thyroid study. Thyroid* 2017;27(5):616-25.
 - 48) Li X, Zhen D, Zhao M, Liu L, Guan Q, Zhang H, et al. *Natural history of mild subclinical hypothyroidism in a middle-aged and elderly Chinese population: a prospective study. Endocr J* 2017;64(4):437-47.
 - 49) Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. *Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4124-7.
 - 50) 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.
 - 51) Ates I, Arkan MF, Altay M, Yilmaz FM, Yilmaz N, Berker D, et al. *The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. Arch Physiol Biochem* 2018;124(4):351-6.
 - 52) Rosario PW, Carvalho M, Calsolari MR. *Natural history of subclinical hypothyroidism with TSH ≤ 10 mIU/l: a prospective study. Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(6):878-81.
 - 53) Lee JM, Ha J, Jo K, Lim Y, Kim MH, Jung CK, et al. *Risk factors for hypothyroidism in euthyroid thyroid nodule patients with lymphocytic thyroiditis on fine needle aspiration cytology. Korean J Intern Med* 2019;34(6):1287-96.
 - 54) Rotondi M, Leporati P, Rizza MI, Clerici A, Groppelli G, Pallavicini C, et al. *Raised serum TSH in morbid-obese and*

- non-obese patients: effect on the circulating lipid profile. *Endocrine* 2014;45(1):92-7.
- 55) Sang Z, Chen W, Shen J, Tan L, Zhao N, Liu H, et al. Long-term exposure to excessive iodine from water is associated with thyroid dysfunction in children. *J Nutr* 2013;143(12):2038-43.
 - 56) Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1110-5.
 - 57) Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O, et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004;95(2-3):135-43.
 - 58) Biondi B. Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012;167(5):609-18.
 - 59) 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):270-8.
 - 60) Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2099-106.
 - 61) Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3731-7.
 - 62) Shakoor SA, Aldibbiat A, Ingoe LE, Campbell SC, Sibal L, Shaw J, et al. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):319-22.
 - 63) Cabral MD, Teixeira PF, Silva NA, Morais FF, Soares DV, Salles E, et al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Braz J Med Biol Res* 2009;42(5):426-32.
 - 64) 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.
 - 65) 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.
 - 66) 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.
 - 67) Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136(22):2100-16.
 - 68) Moon S, Kim MJ, Yu JM, Yoo HJ, Park YJ. Subclinical hypothyroidism and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Thyroid* 2018;28(9):1101-10.
 - 69) Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376(26):2534-44.
 - 70) Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA* 2019;322(20):1977-86.
 - 71) Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172(10):811-7.
 - 72) Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS One* 2015;10(6):e0129793.
 - 73) Peng CC, Huang HK, Wu BB, Chang RH, Tu YK, Munir KM. Association of thyroid hormone therapy with mortality in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(1):292-303.
 - 74) Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA Netw Open* 2020;3(2):e1920745.
 - 75) de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 2011;165(1):11-5.
 - 76) Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, Mondul AM, Menke A, Berrington de Gonzalez A. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS One* 2012;7(4):e34979.
 - 77) Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(1):100-5.
 - 78) Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2008;168(6):587-92.
 - 79) Wolters B, Lass N, Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):323-9.
 - 80) Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):3088-91.
 - 81) Dall'Asta C, Paganelli M, Morabito A, Vedani P, Barbieri M, Paolisso G, et al. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(4):854-7.
 - 82) Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, Pitt T, Udomsawaengsup S, Chand B, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3(6):631-5; discussion 5-6.
 - 83) Ding X, Zhao Y, Zhu CY, Wu LP, Wang Y, Peng ZY, et

- al. The association between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies. *Endocr J* 2021;68(9):1043-56.
- 84) Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(3):404-10.
 - 85) 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.
 - 86) Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4860-6.
 - 87) Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1533-8.
 - 88) Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res* 2008;40(1):50-5.
 - 89) Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao J, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(1):1-9.
 - 90) 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.
 - 91) Bode H, Ivens B, Bschor T, Schwarzer G, Henssler J, Baethge C. Association of hypothyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78(12):1375-83.
 - 92) Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19(1):12.
 - 93) Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2018;8(1):239.
 - 94) 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.
 - 95) Parsaik AK, Singh B, Roberts RO, Pankratz S, Edwards KK, Geda YE, et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol* 2014;71(2):201-7.
 - 96) 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.
 - 97) van Vliet NA, van Heemst D, Almeida OP, Asvold BO, Aubert CE, Bae JB, et al. Association of thyroid dysfunction with cognitive function: an individual participant data analysis. *JAMA Intern Med* 2021;181(11):1440-50.
 - 98) 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.
 - 99) Recker S, Voigtlander R, Viehmann A, Dunschen K, Kerp H, Frank-Raue K, et al. Thyroid related quality of life in elderly with subclinical hypothyroidism and improvement on levothyroxine is distinct from that in young patients (TSAGE). *Horm Metab Res* 2019;51(9):568-74.
 - 100) Carlé A, Karmisholt JS, Knudsen N, Perrild H, Thuesen BH, Ovesen L, et al. Does subclinical hypothyroidism add any symptoms? Evidence from a Danish population-based study. *Am J Med* 2021;134(9):1115-26 e1.
 - 101) Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1715-23.
 - 102) Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R, Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *QJM* 2011;104(5):395-401.
 - 103) Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):186-93.
 - 104) Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1): 145-53.
 - 105) Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham elderly thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(8):3623-32.
 - 106) Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with l-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996;11(12):744-9.
 - 107) Burgos N, Toloza FJK, Singh Ospina NM, Brito JP, Salloum RG, Hassett LC, et al. Clinical outcomes after discontinuation of thyroid hormone replacement: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2021;31(5):740-51.
 - 108) Radetti G, Salerno M, Guzzetti C, Cappa M, Corrias A, Cassio A, et al. Thyroid function in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis after l-thyroxine discontinuation. *Endocr Connect* 2017;6(4):206-12.
 - 109) Livadas S, Bothou C, Androulakis I, Boniakos A, Angelopoulos N, Duntas L. Levothyroxine replacement therapy and overuse: a timely diagnostic approach. *Thyroid* 2018. [Online ahead of print]
 - 110) Rosario PW, Calsolari MR. Levothyroxine therapy in the subclinical hypothyroidism: a lifelong therapy? A long-term study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(5):819-20.

- 111) Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. *Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3905-12.
- 112) Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. *Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med* 2010;170(22):1996-2003.
- 113) Benavenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, *et al.* *Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. Thyroid* 2008;18(3):293-301.
- 114) Bell DS, Ovalle F. *Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. Endocr Pract* 2001;7(3):193-4.
- 115) Liwanpo L, Hershman JM. *Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(6):781-92.
- 116) Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos F, *et al.* *Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. Thyroid* 2013;23(4):414-9.
- 117) Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. *Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2592-9.
- 118) Kim JY, Moon SJ, Kim KR, Sohn CY, Oh JJ. *Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in normal Korean adults. Yonsei Med J* 1998;39(4):355-62.
- 119) Yi KH, Ahn HY, Kim JH, Park SY, Yoo WS, Jung KY, *et al.* *2023 revised Korean thyroid association guidelines for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Int J Thyroidol* 2023;16(1):51-88.