

## Evaluación de disfunción tiroidea según TSH en una población de Bogotá.

### TSH levels in the evaluation of thyroid dysfunction in a population group in Bogota

CARLOS ALFONSO BUILES, ÓSCAR ROSERO, JORGE GARCÍA • BOGOTÁ, D.C.

#### Resumen

**Introducción:** la medición de TSH ha demostrado ser una prueba confiable de tamizaje para detectar disfunción tiroidea. No hay datos epidemiológicos de esta entidad en nuestra población.

**Material y Métodos:** se incluyeron pacientes adultos, de ambos sexos, referidos al laboratorio de endocrinología del Hospital Militar Central, por orden médica, para la realización por primera vez de la TSH, sin consumo previo de hormona tiroidea o disfunción tiroidea. Se procesó la TSH de tercera generación, por electroquimioluminiscencia.

**Resultados:** se midieron los niveles de TSH en 807 pacientes adultos: 256 hombres y 551 mujeres, con una edad promedio de  $52.05 \pm 17.14$  años. El 63.19% tenía valores dentro del rango normal (0.4-4 mUI/L), con un valor promedio de  $2.11 \pm 0.93$  (n=510). En mujeres (n=350):  $2.09 \pm 0.9$  y en hombres (n=160):  $2.16 \pm 0.98$ . Treinta y dos mujeres (4.95%) tenían un TSH anormalmente bajo (<0.4 mUI/L), de éstas el 46.8% tenían valores menores a 0.1mUI/L. Los niveles anormalmente elevados (>4 y <10 mUI/L) se obtuvieron en 24.41% y >10 mUI/L en 7.4%. La mayoría de las mujeres con TSH entre 4-10 mUI/L se encontraban en el rango de 50-60 años (32.4%)

**Conclusiones:** se requiere mejor selección de la población a la que se le va a realizar medición de TSH. El hallazgo de la más alta frecuencia de niveles elevados de TSH en mujeres mayores de 50 años, sugiere la necesidad de realizar la prueba de TSH como tamizaje en este grupo de pacientes. (*Acta Med Colomb 2006; 31: 66-70*)

**Palabras clave:** TSH, hipotiroidismo, hipertiroidismo.

#### Abstract

**Introduction:** TSH has shown to be a reliable screening test for thyroid disease, but we do not have epidemiological data for our population.

**Materials and methods:** TSH level was evaluated in adult patients, male and female, without previous history of thyroid hormone use, with no previous thyroid dysfunction or TSH measurement. Third generation TSH levels were measured by electrochemiluminescence at the Endocrinology Service of the Military Hospital.

**Results:** TSH level was measured in 807 adult patients: 256 men and 551 women with a mean age of  $52.05 \pm 17.14$ . 63.19% of the patients had TSH values within the normal range for the assay (0.4-4 mUI/L) with a mean value of  $2.11 \pm 0.93$  (n=510). In women (n=350):  $2.09 \pm 0.9$  and in men (n=160):  $2.16 \pm 0.98$ .

Thirty two women (4.95%) had an abnormally low TSH (<0.4) with levels below 0.1 in 46.8 % of them. Abnormally high TSH levels >4 y <10 were obtained in 24.41% and above 10 in 7.4% of the patients. Most women (32.4%) in the 4-10 mUI/L range were in the 50-60 year old group.

**Conclusion:** to perform a TSH assay we need a better selection of our population. The higher incidence of elevated TSH levels that we found in women older than 50 suggests the need for a TSH screening in this group of patients. (*Acta Med Colomb 2006; 31: 66-70*)

**Key words:** TSH, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Dr. Carlos Alfonso Builes B.: Médico Internista Universidad de Antioquia. - Endocrinólogo Universidad Militar Nueva Granada; Dr. Óscar Rosero O.: Médico Internista Universidad San Martín - Residente Endocrinología Universidad Militar Nueva Granada; Dr. Jorge García L.: Médico Internista-Endocrinólogo Universidad Militar Nueva Granada. Jefe Servicio de Endocrinología Hospital Militar Central. Sección de Endocrinología- Hospital Militar Central. Bogotá, D.C.

Correspondencia: Dr. Carlos Alfonso Builes B., MD. Hospital San Vicente de Paúl de Medellín. Sección de Endocrinología y Diabetes. Transversal 3 No. 49-00. Piso 11. Tel: 3486868 Extensión 5060. Bogotá, D.C.

E-mail: cabuba493@gmail.com

Recibido 26/04/06 Aceptado: 9/06/06

## Introducción

La disfunción tiroidea comprende un amplio número de entidades con manifestaciones clínicas y de laboratorio diferentes, que pueden ir desde el hipertiroidismo hasta el hipotiroidismo, incluyendo las manifestaciones más sutiles como las halladas en sus formas subclínicas. Cada uno de estos aspectos de la disfunción tiroidea tiene manifestaciones clínicas particulares que sin tratamiento pueden llevar a situaciones riesgosas para el paciente como falla cardíaca o fibrilación auricular en el caso del hipertiroidismo o a coma mixedematoso en el hipotiroidismo, sin contar el deterioro marcado en la calidad de vida que puede presentarse.

Infortunadamente, los signos y los síntomas de disfunción tiroidea, en general, son inespecíficos y la exactitud del diagnóstico clínico es limitada y es ahí cuando entran en juego las indicaciones para tamización poblacional mediante la medición aislada de la hormona estimulante del tiroides (TSH), la cual constituye la prueba inicial para determinar la presencia de disfunción tiroidea (1). El hipotiroidismo primario es mucho más frecuente que el de origen central (1000 a 1) (2-3), por eso la medición de TSH para estimar la prevalencia de hipotiroidismo en la población general se convierte en un marcador con relativamente pocos defectos.

La disfunción tiroidea es común en adultos, se ha encontrado entre el 1% y el 2% de la población adulta del Reino Unido y en el 5% de la población norteamericana (4), algo nada despreciable teniendo en cuenta las consecuencias clínicas mencionadas; de allí la importancia de diagnosticar precozmente la disfunción tiroidea, con lo que se podrá iniciar el tratamiento adecuado o un seguimiento periódico para anticiparse a futuras consecuencias (5).

En este sentido, la búsqueda intencionada de disfunción tiroidea ha demostrado ser una estrategia costo efectiva, en particular, en las mujeres y en personas ancianas; sin embargo deben tenerse en cuenta factores de riesgo en la historia personal, que deben hacer considerar la presencia de disfunción tiroidea tales como bocio, cirugía o radioterapia de la tiroides, diabetes mellitus tipo 1A, vitiligo, anemia perniciosa, leucotriquia y el uso de medicamentos como la amiodarona y el litio.

Aunque la disfunción tiroidea es una entidad frecuente, la carencia de datos epidemiológicos claros de esta patología en Colombia y en particular en la ciudad de Bogotá, motivaron la realización de este estudio, además, debe recordarse que una de las recomendaciones finales del consenso colombiano para el diagnóstico y manejo de las enfermedades tiroideas fue la realización de estudios encaminados a determinar la epidemiología de las enfermedades tiroideas en nuestro medio.

En este trabajo se evaluó el nivel de TSH en diferentes rangos de edad en población adulta, determinando así la frecuencia de disfunción tiroidea en una muestra poblacional seleccionada bajo criterio médico para la realización de la TSH.

## Material y métodos

Se incluyeron pacientes ambulatorios de las fuerzas militares, mayores de 18 años, de ambos sexos, que no tuvieran consumo previo de levotiroxina, ni diagnóstico de hipertiroidismo o hipotiroidismo y que asistían por primera vez para realizarse una medición de TSH (solicitada por el personal médico), en el laboratorio de endocrinología del Hospital Militar Central entre abril y noviembre de 2004. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran diagnóstico previo de hipertiroidismo o hipotiroidismo y aquéllos bajo efecto de suplencia con hormona tiroidea.

Se desconoció el motivo de solicitud de la TSH en los pacientes, la presencia o no de signos y síntomas de disfunción tiroidea, la especialidad de los médicos solicitantes y los niveles concomitantes de T4 libre.

La TSH fue procesada en el equipo Elecsys® mediante ensayo de electroquimioluminiscencia, utilizando medición de TSH de tercera generación, con límites de detección entre 0.005 y 100 mUI/L.

Los datos fueron tabulados en el programa Microsoft Excel. Los análisis estadísticos se realizaron usando el programa Prisma 4.0. Para comparar las diferencias entre dos grupos se realizó una prueba de Mann Whitney con un intervalo de confianza del 95%. Para comparar más de dos grupos se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis con un intervalo de confianza del 95%. Cuando los grupos presentaban una distribución tipo campana de Gauss se usó una prueba de ANOVA. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . Los datos se presentan como promedio y desviación estándar (DE).

## Resultados

El número total de la muestra fue 807 pacientes compuesta de 256 hombres y 551 mujeres. La edad promedio de la población general fue 52.05 (DE 17.14) años. Para los hombres fue 53.07 (DE 18.74) años y para las mujeres fue 51.57 (DE 16.35) años sin diferencia significativa ( $p = 0,13$ ).

Para toda la muestra, el valor de TSH fue 4,48 (DE 8,3) mUI/L y el rango fue 0,0020 a 100 mUI/L. Al discriminar el nivel de TSH según el género no se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,051$ ) (Figura 1).

Los valores de TSH se distribuyeron así:  $< 0.4$  mUI/L se encontró en 40 pacientes (4.95%), en rango normal (0.4-4 mUI/L) en 510 pacientes: (63.19%), niveles  $> 4$  mUI/L pero  $< 10$  mUI/L se encontraron en 197 pacientes (24.41%) y niveles mayores de 10 mUI/L en 60 pacientes (7.4%).

El valor promedio de TSH de la población general en el rango normal ( $n = 510$ ) fue de 2.11 (DE 0.93) mUI/L. Este grupo estaba compuesto por 350 mujeres con un nivel de TSH de 2.09 (DE 0.9 mUI/L) y 160 hombres con un nivel de TSH de 2.16 (DE 0.98) mUI/L (Figuras 2 y 3). Sesenta y un hombres (23.82%) y 136 mujeres (24.68%) y presentaron TSH  $> 4$  y  $< 10$  mUI/L.

En el grupo de las mujeres, aquéllas con valores de TSH entre 4 y 10 mUI/L se encontraron en su mayoría entre los

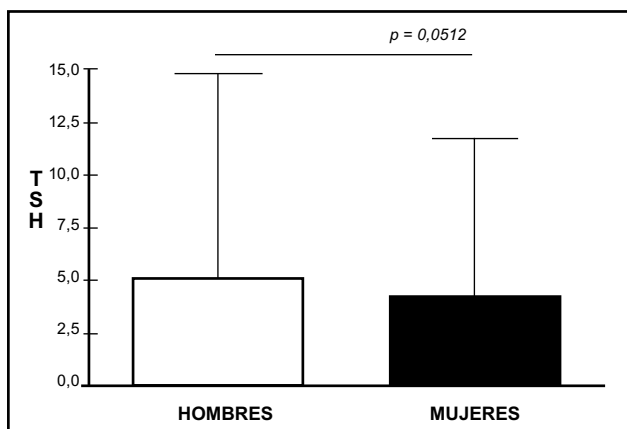


Figura 1. Valores de TSH según género. Los valores de TSH para toda la muestra no difieren significativamente cuando son clasificados de acuerdo con el género.

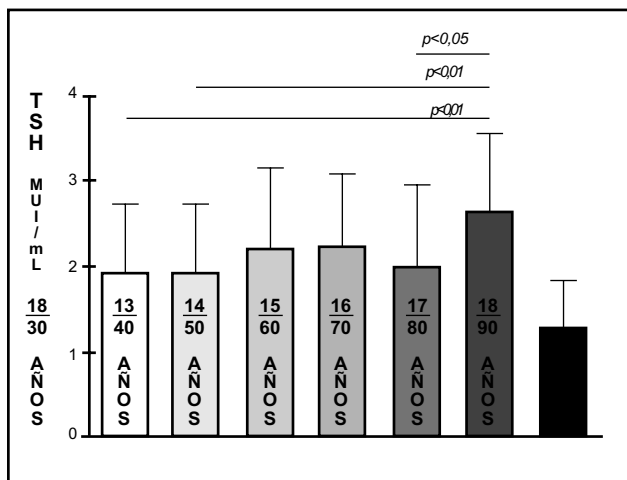


Figura 2. Valores de TSH en el rango normal en las mujeres. Del total de las mujeres evaluadas, 350 presentaron niveles de TSH entre 0,4 y 4 mUI/L. A pesar de estar en el rango normal, las mujeres mayores de 60 años presentaron niveles estadísticamente más elevados que las mujeres de 40 años

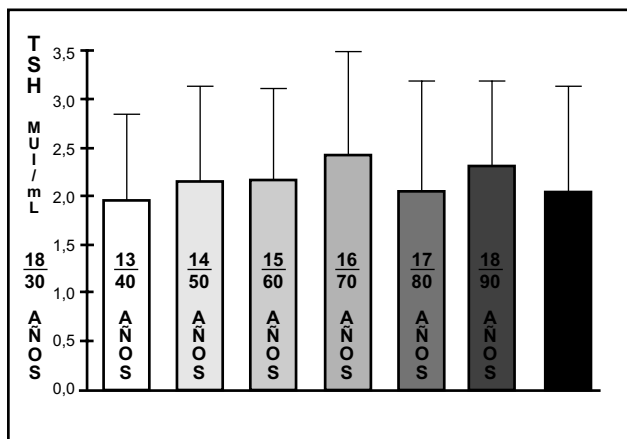


Figura 3. Valores de TSH en el rango normal en hombres. 160 hombres presentaban valores de TSH entre 0,4 y 4 mUI/L. No se observaron diferencias estadísticamente significativas.

40 y 70 años (75.7%), siendo el mayor grupo que tenían entre 50 y 60 años (32.4%). Entre los hombres con TSH entre 4 y 10 mUI/L, el mayor grupo estuvo entre 60 y 70 años (27.8%). De las treinta y dos mujeres con valor <0.4 el 46.8% fue <0.1 mUI/L.

En el grupo de mujeres, hubo un incremento progresivo por décadas, de los niveles alterados de TSH, especialmente TSH elevada, alcanzando el 50% de la población evaluada entre los 51 y 60 años y oscilando entre 34.5% y 43.7% en las décadas subsiguientes (Tablas 1 y 2).

### Discusión

Para realizar el tamizaje de disfunción tiroidea se han propuesto diferentes abordajes de acuerdo con varias escuelas o asociaciones (6-8). La Asociación Americana de Tiroides recomienda medir la función tiroidea en todas las personas mayores de 35 años y luego cada cinco años en caso de ser normal (9-10). El Colegio Americano de Médicos recomienda tamizaje en mujeres mayores de 50 años con uno o más síntomas generales que pudieran ser causados por enfermedad tiroidea (11). La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos lo recomienda en mujeres en edad fértil antes del embarazo o durante el primer trimestre. La Academia de Médicos de Familia no recomienda medir TSH en personas asintomáticas menores de 60

Tabla 1. Valor de TSH en 551 mujeres ambulatorias mayores de 18 años.

Edad en años -n	TSH (0.4-4) n (%)	TSH promedio (0.4-4 mUI/L)	TSH <0.4 n (%)	TSH >4-<10 n (%)	TSH >10 n (%)
18-30: 69	53 (15.4)	1.91±0.8	5 (15.6)	9 (6.6)	2 (2.8)
31-40: 80	63 (18.0)	1.91±0.8	5 (15.6)	9 (6.6)	3 (3.75)
41-50:105	69 (19.7)	2.18±0.9	4 (12.5)	27 (19.9)	5 (4.76)
51-60:118	59 (16.8)	2.22±0.84	7 (21.9)	<b>44 (32.3)</b>	8 (6.7)
61-70:112	63 (18.0)	1.97±0.97	7 (21.9)	32 (23.5)	10 (8.92)
71-80: 55	36 (10.2)	2.62±0.93	3 (9.3)	12 (8.8)	4 (7.27)
81-90: 12	7 (2)	1.29±0.55	1 (3.1)	3 (2.2)	1 (8.33)
Total: 551	350(63.5%)	<b>2.09±0.9</b>	32 (5.8%)	136 (24.9%)	33 (5.9%)

Tabla 2. Valor de TSH en 256 hombres ambulatorios mayores de 18 años.

Edad en años -n	TSH (0.4-4) n (%)	TSH promedio (0.4-4 mUI/L)	TSH <0.4 n (%)	TSH >4-<10 n (%)	TSH >10 n (%)
18-30:44	30 (18.7)	1.96±0.87	1 (12.5)	11 (18)	2 (4.5)
31-40:31	22 (13.8)	2.15±0.95	1 (12.5)	6 (9.9)	2 (6.45)
41-50:36	27 (16.9)	2.21±0.96	0	8 (13.1)	1 (2.77)
51-60:37	19 (11.8)	2.41±1.05	3 (37.5)	8 (13.1)	7 (18.91)
61-70:54	30 (18.7)	2.04±1.13	1 (12.5)	<b>17 (27.9)</b>	6 (11.1)
71-80:42	22 (13.8)	2.31±0.87	2 (25)	11 (18)	7 (16.6)
81-92:12	10 (6.2)	2.21±1.16	0	0	2 (16.6)
Total:256	160(62.5%)	<b>2.16±0.98</b>	8 (3.1%)	61(23.8%)	27(10.5%)

años y el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras recomienda que los médicos deben estar atentos a los síntomas y factores de riesgo para disfunción tiroidea posparto y evaluar las pacientes cuando está indicado. La importancia de evaluar la TSH en las mujeres en edad fértil es la detección de enfermedad tiroidea tempranamente y reducir la posibilidad de hipotiroidismo neonatal con sus consecuencias deletéreas en el desarrollo neuropsicológico (12).

En el presente trabajo se desconoce en qué proporción la solicitud de la TSH fue en forma de tamizaje o de diagnóstico ante la sospecha clínica.

Sólo tres de cada 10 pruebas solicitadas de TSH en la población entre 18 y 40 años mostró alguna alteración y en sólo cuatro de cada 100 pacientes evaluados en ese grupo se documentó elevación franca de la TSH ( $>10$  mUI/L), lo que debe alertar hacia una mejor selección de los pacientes a quienes se le va a hacer la medición, recordando que muchos de los síntomas del hipotiroidismo pueden ser inespecíficos y que tienen alguna superposición con trastornos depresivos o ansiosos que van en incremento en la población general en la actualidad.

La presencia de abotagamiento facial, bocio y retardo en la fase de relajación del reflejo aquiliano deben buscarse en forma activa durante la consulta, pues tienen un mayor nivel de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipotiroidismo (13).

Para clasificar si existe disfunción tiroidea es importante conocer los valores promedio para una población determinada. Los valores meseta de TSH se alcanzan alrededor de los 20 años. Previamente se habían utilizado rangos de TSH dependientes de la edad, pero en trabajos más recientes se ha observado que aunque existen variaciones menores entre la TSH de personas jóvenes respecto al del adulto mayor, éstos se mantienen dentro de los rangos de referencia (14).

Los valores promedio de la población evaluada de Bogotá, cuyo nivel de TSH se encontró dentro de los límites de referencia, oscilan entre 1 a 3 mUI/L, tanto para la población joven como para la adulta mayor. Lo anterior concuerda con lo reportado en otras poblaciones: 1.3 mUI/L (1.3-1.36) en 1885 personas saludables trabajadoras con edad promedio de 37 años (15). Inclusive algunos reportes proponen el hallazgo de TSH  $>$  de 2 mUI/L, en asociación directa con un incremento del riesgo de hipotiroidismo (16). Lo anterior debe aportar para la práctica clínica, una meta más definida para alcanzar en la TSH mediante la suplencia de hormona tiroidea entre 0.5 a 2 mUI/L.

Varios estudios poblacionales, realizados en grupos asintomáticos, han reportado una mayor frecuencia de hipotiroidismo en mujeres, especialmente de la forma subclínica respecto a la manifiesta. Así, en el estudio Whickham se encontró TSH anormalmente alto en 7.5% de mujeres y 2.8% de hombres (17). El estudio NHANESIII, con 17353 americanos evaluados 4.6% tuvo TSH elevada: 0.3% hipotiroidismo franco y 4.3% hipotiroidismo leve

(18). En mayores de 65 años: 1.7% con hipotiroidismo franco y 13.7% con hipotiroidismo leve. En el estudio Birmingham en mujeres mayores de 60 años se encontró hipotiroidismo franco en el 2% y leve en 9.6%. El estudio más grande realizado con 24.337 participantes de la población de Colorado, quienes acudieron voluntariamente y sin consumo de hormona tiroidea informó prevalencia de hipotiroidismo franco en 0.4%, hipotiroidismo subclínico en 8.5%, hipertiroidismo franco en un 0.1% e hipertiroidismo subclínico en un 0.9%. En el estudio de la población de Colorado en hombres y mujeres  $>74$  años, la frecuencia de TSH  $>10$  fue 16 y 21% respectivamente (19).

El presente estudio muestra aumento en el número de pacientes seleccionados para evaluación, con TSH  $>10$  a partir de la quinta década de la vida, tanto para hombres como para mujeres. Los niveles anormalmente elevados ( $>4$  y  $<10$  mUI/L) se obtuvieron en 24.41% y  $>10$  mUI/L en 7.4%; acorde con los reportes previos, estos niveles son mucho más altos que los esperados para una población general no seleccionada, tanto en la forma subclínica como clínica. Existe un claro sesgo de selección en la muestra evaluada, la evaluación de la TSH en la población estudiada no debe ser considerada como tamizaje, sino como una búsqueda dirigida de disfunción tiroidea. Esto explica la alta frecuencia de elevación de TSH hallada en la población evaluada, de la cual por desconocer sus manifestaciones clínicas y antecedentes personales, no podemos asegurar que sea sana y tampoco que sea asintomática. Por lo menos si se evidencia un aumento progresivo en las diferentes décadas de la vida evaluadas en la frecuencia de TSH elevado, especialmente en el grupo de mujeres mayores de 50 años. Acorde con lo hallado se conoce que con el aumento de edad se incrementa la incidencia de disfunción tiroidea, siendo ésta más frecuente en mujeres que en hombres y cuya incidencia media de aparición de hipotiroidismo en mujeres, es de 3.5/1000/año y en hombres es de 0,6/1000/año, aumentando a 14/1000/año en mujeres de 75 a 80 años (14).

La presencia de hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y  $T_4$ -  $T_3$  normales) con anticuerpos antitiroideos (anti-TPO) positivos incrementa el riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto, con una progresión estimada del 4-5% por año de la forma subclínica a la manifiesta. Se recomienda la medición de anti-TPO en presencia de perfil de hipotiroidismo subclínico para apoyar la decisión del inicio de terapia con levotiroxina. El inicio de suplencia con levotiroxina, en mujeres con hipotiroidismo subclínico, especialmente mayores de 50 años ha encontrado beneficios sintomáticos modestos, así como mejoras discretas en el perfil de lípidos (20-24).

Al no contar con la medición simultánea de la hormona  $T_4$  no se puede descartar la presencia de algún caso de hipotiroidismo central, el cual cursaría con TSH baja o inapropiadamente normal para valores bajos de hormona tiroidea (3) o de pacientes con antecedente de hipertiroidismo

que recibieron terapia ablativa con yodo y cuya TSH persiste suprimida en forma inicial pese a tener bajos niveles de T4 y signos clínicos de hipotiroidismo.

La prevalencia de TSH bajo (<0.4 mUI/L) en estudios clínicos entre 1988 y 1995 oscila entre 2 y 16% (25), estas diferencias están dadas por los diferentes grupos poblacionales y edades de los participantes. La presencia de TSH suprimida (<0.4) en 4.95% coincide con lo descrito en otros grupos poblacionales.

## Conclusiones

Se requiere una mejor selección de la población a la cual se va a realizar la medición de TSH.

De acuerdo con nuestros resultados la mayor presentación de TSH elevada a partir de la quinta década de la vida justificaría una búsqueda más activa de hipotiroidismo y su realización como prueba de tamizaje, especialmente en mujeres mayores de 50 años.

Los valores promedio de TSH en la población evaluada sugieren que los rangos "normales" son menores de los preestablecidos.

Los altos valores hallados de disfunción tiroidea solo aplican para esta población evaluada, en la cual se utilizó más una estrategia diagnóstica que de tamizaje y cuyas incidencias no pueden extrapolarse a la población general.

Se requiere de estudios poblacionales mayores, con población no seleccionada, para la determinación de disfunción tiroidea local.

## Agradecimientos

Elsa Moreno Reyes, Ruth Stella Ramírez Rodríguez, María Leguizamón, Nélica Mancipe Toro, por su decidida colaboración en la captación de los pacientes. Alejandro Román González, por su valiosa colaboración con el análisis estadístico del manuscrito.

## Referencias

1. Klee GG, Hay ID. Biochemical thyroid function testing. *Mayo Clin Proc* 1994; **69**: 469-70.
2. Roberts C, Ladenson P. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; **363**: 793-803.
3. Gudmundsdottir A, Schlechte A. Central Hypothyroidism. *Endocrinologist*. 2002; **12**: 218-223.
4. Flynn R, Mc Donald M, Morris D, Jung R, Leese G. The thyroid epidemiology, audit and research study: Thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 3879-84.
5. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. prevention services task force. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 128-141.
6. U.S Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: Recommendation Statement. *Am Fam Physician* 2004; **69**: 2415-8.
7. U.S preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease: Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 125-7.
8. Ladenson P, Singer P, Ain K, Bagchi N, Bigos T, Levy E, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 1573-5.
9. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1998; **129**: 144-158.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2d ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1996.
11. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996; **276**: 285-92.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JT, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; **341**: 549-55.
13. Builes C. Hipotiroidismo: un enfoque clínico. Memorias sexto curso de actualización en conocimientos médicos generales. *ANIR* 2006, 177-85.
14. Davey R. Thyroxin, Thyrotropin and age in a euthyroid hospital patient population. *Clin Chem* 1997; **43**: 2143-8.
15. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**: 623-9.
16. Weetman A. Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ* 1997; **314**: 1175-8.
17. Vanderpump MP, Turnbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; **43**: 55-68.
18. 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**: 489-99.
19. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway C. The Colorado Thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 526-534.
20. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 4591-9.
21. Griffin G. Screening for subclinical thyroid disease. *J Fam Prac* 1998; **47**: 248-9.
22. Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. A therapeutic controversy. Thyroid hormone treatment: when and what?. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 2873-83.
23. Ross DS. Serum Thyroid Stimulating Hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; **30**: 245-64.
24. Owen P, Lazarus J. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003; **14**: 257-61.
25. Marqusee E, Haden S, Utiger R. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; **27**: 37-49.