Función tiroidea en bocio endémico

Guido Lastra

El presente estudio ha sido diseñado para investigar la dinámica de secreción de las hormonas tiroideas al estimular la liberación endógena de Tirotropina (TSH) mediante la aplicación de la Hormona Liberadora de TSH (TRH) en pacientes con bocio.

Se observó un nivel basal de TSH mayor en los pacientes con bocio comparado con un grupo control de menor edad. Las hormonas tiroideas basales, T4, T4L, T3, T3L, se encontraron semejantes en los dos grupos. La aplicación de TRH provocó un incremento importante en las cifras de TSH en las personas con bocio tanto a los 30 como a los 60 minutos.

Al subdividir a la población con bocio en grupos de edad se observó una tendencia a la disminución del pico de secreción de TSH con el paso del tiempo, pero aun así el pico seguía siendo mayor que en las personas jóvenes sin bocio.

Se encontró una correlación negativa entre los niveles basales de TSH y T4 ($r = -0.61$, $p < 0.0001$). Igual relación pudo demostrarse con respecto al T4L, no siendo lo mismo para T3 o T3L.

La aplicación de TRH no incrementó significativamente los niveles de T4 o T4L. Contrariamente los niveles de T3 aumentaron en forma significativa a los 30 minutos y permanecieron elevados a los 60 minutos. La elevación del T3L fue más tardía observándose sólo a los 60 minutos.

Dr. Guido Lastra, MD. D.Sc.: Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Nacional; Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios.

Trabajo financiado por el Comité de Investigación y Desarrollo Científico (CINDEC). Universidad Nacional. (PI-276).

Solicitud de separatas al Dr. Lastra.

INTRODUCCION

Colombia es un país de bocio endémico (BE) y no es por lo tanto extraño que esta enfermedad se encuentre ligada a nuestra historia. En efecto, numerosos trabajos de investigación han sido publicados al respecto desde la época de la Colonia (1) los cuales casi siempre enfocaban el problema desde el punto de vista epidemiológico como causa de alteración de la salud pública por la curiosidad científica que produce esta deformidad cosmética; sin embargo, ellos permitieron establecer la posible relación entre el bocio endémico y la carencia de yodo, así como proponer medidas terapéuticas.

La introducción del yodo en la sal de consumo humano a pesar de haber sido recomendada desde 1831 por Boussingault (2) y establecida en 1955 por Decreto Legislativo 591, sólo permitió que la endemia bajara de 55% en 1946 a 25% que es la probable cifra actual. Permanece por lo tanto un alto porcentaje residual, difícil de explicar por la deficiencia nutricional de este elemento (3).

Hoy en día el BE sigue siendo un problema de salud pública, aun cuando el enfoque inicial ha cambiado, para considerarlo como una enfermedad adaptativa que se desarrolla en respuesta a una deficiencia del aporte de yodo dietario. El concepto de enfermedades por carencia de yodo (4) comprende entonces el BE, el cretinismo endémico y anomalías en el desarrollo fetal. En las áreas de BE, un alto número de sujetos, aun sin bocio, muestran alteraciones serias del desarrollo físico e intelectual (4-7). Las enfermedades por deficiencia de yodo parecen constituir una barrera importante en el desarrollo social y económico de las áreas afectadas (8).

Fueron los estudios de Stambury (9), practicados con técnicas modernas y precisas de dosifica-

ción hormonal, las que establecieron la más clara evidencia de la deficiencia de yodo como causa probable del BE, siendo esta carencia en el aporte dietario de yodo una causa necesaria pero no siempre suficiente para el desarrollo de la endemia.

Por otra parte algunas investigaciones como las de Eduardo Gaitán (10-12) han sugerido la posibilidad del efecto sinérgico entre las sustancias ambientales bociógenas y la carencia de yodo como causa de la persistencia del BE.

El bocio ha sido clasificado, según los niveles de hormonas tiroideas circulantes, en hipofuncionante, eufuncionante e hiperfuncionante; particularmente en cuanto al BE ha sido acuñado el término de "bocio eutiroideo".

Gracias a las técnicas de radioinmunoanálisis y a la disponibilidad de la hormona hipotalámica estimulante de las células tirotrofas (TRH), podemos en la actualidad evaluar en forma más precisa la función tiroidea.

En el presente estudio nos hemos propuesto investigar la dinámica de secreción de la hormona hipofisiaria estimulante del tiroides (TSH), así como la cinética hormonal tiroidea inducida por el aumento del TSH endógeno provocado por la aplicación de TRH en personas que padecen de BE.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes. Se estudiaron 33 pacientes de la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios, 32 de sexo femenino y un paciente masculino. Las edades estuvieron comprendidas entre 8 y 67 años. Todos los pacientes presentaban bocio palpable y visible Grado II o mayor (13), de duración variable. Hemos asimilado la edad de los pacientes al tiempo de evolución del bocio.

Controles. Como controles se tomaron seis voluntarios, estudiantes de medicina, de sexo masculino, con edades comprendidas entre 21 y 28 años, sin bocio o evidencia de enfermedad tiroidea.

Estudios. A todos los sujetos se les practicó historia clínica completa y exámenes de laboratorio cuando se consideró conveniente, captación de yodo y gammagrafía de tiroides y pruebas hormonales como se describirá posteriormente. Ninguna persona se encontraba tomando hormonas tiroideas o medicamentos que afectaran el metabolismo de las mismas.

Pruebas hormonales. Se practicaron determinaciones basales de T3 RIA, total y libre, T4 total y libre, T3U, TSH, índice de T4 libre calculado con base en los valores de T3U y T4. Después de la aplicación de 200 pg de TRH (Prem) se practicaron las mismas determinaciones a los 30 y 60 minutos. Todas las pruebas hormonales fueron llevadas a cabo por radioinmunoanálisis, en duplicado, utilizando juegos de reactivos comerciales (DPC, Los Angeles, USA).

Con el objeto de obtener valores más comparables los resultados de T3 y T4 se expresan en nM/L, las fracciones libres en pM/L, el TSH se expresa en pUI/mL. (Para convertir T3 ng/dL en T3 nM/L, multipliqúese por 0.01536; para convertir T3L pg/mL en T3L pM/L, multipliqúese por 1.536; para convertir T4 pg/dL en T4 nM/L o T4L ng/dL en T4L pM/L multipliqúese por 12.87).

Análisis estadísticos. Los resultados se expresan como el promedio más o menos el error estándar (X ± SEM), los datos fueron analizados con ayuda de un programa estadístico computarizado Epistat (14), se consideraron válidas las diferencias cuando p fue menor de 0.05. Fundamentalmente fue utilizada la prueba T pareada o no pareada, según las indicaciones y el coeficiente de correlación de Pearson. Para la elaboración de las gráficas se utilizó el Harvard Graphics (15).

RESULTADOS

Niveles basales hormonales. En la Tabla 1 se presentan las concentraciones basales de las hormonas dosificadas de los pacientes con BE con respecto a las del grupo control. Los pacientes con bocio presentan una cifra basal de TSH (5.85 ± 0.80 pUI/mL) aproximadamente dos veces mayor que la de los controles (2.60 + 0.30 pUI/mL) a pesar de un promedio de edad superior en aquellos (35.5 ± 2.70) con respecto a los controles (24 ± 1.00 años).

Tabla 1. *Características de los pacientes con bocio y de los controles estudiados. Niveles basales de TSH y hormonas toroideas.*

Función tiroidea en bocio endémico									
	Edad Años	Sexo M/F	TSH µU/mL	T4 nM/L	T4L pM/L	T3 nM/L	T3L pM/L	T4/T3	T4L/ T3L
Pacientes X ± SEM	35.50 2.70	1/32	5.85 0.80	108.00 4.60	18.60 0.80	1.90 0.10	5.10 0.20	59.80 5.70	4.00 0.30
Control X ± SEM	24.00 1.00	6/0	2.60 0.30	101.00 4.20	18.00 1.20	2.40 0.30	5.60 0.50	43.60 4.80	3.30 0.30

Los niveles de T4 total y T4 libre fueron semejantes en los dos grupos; T4: 108.00 ± 0.30 Vs 101.00 ± 4.20 nM/L; T4L: 18.60 ± 0.80 Vs 18.00 ± 1.20 pM/L.

En cuanto al T3 total, el promedio fue superior en los controles (2.40 ± 0.30 nM/L) que en los pacientes con bocio (1.90 ± 0.10 nM/L), sin embargo, los valores de T3L se encontraron sensiblemente iguales (5.60 ± 0.50 Vs 5.10 ± 0.20 pM/L), controles contra pacientes respectivamente.

Las relaciones T4/T3 así como T4L/T3L reflejan estas variaciones con una relación menor para el grupo control debido a niveles mayores de T3 y T3L en las personas sanas.

Puesto que el T3U no fue diferente entre controles y pacientes, el índice de tiroxina libre (ITL) reflejó los niveles de T4.

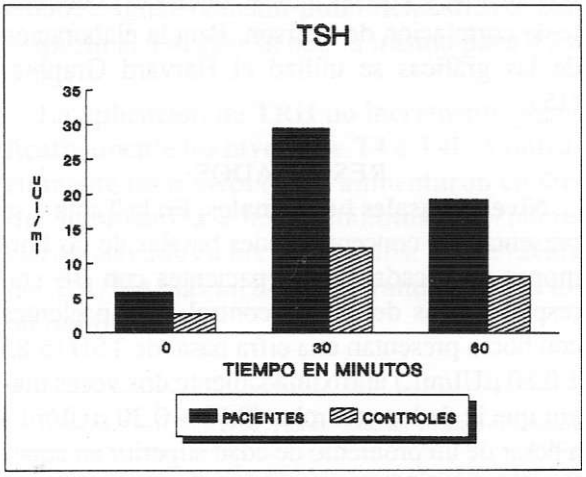

Figura 1. *Estímulo con TRII. TSII basal, 30 y 60 minutos post aplicación de 200 µg de TRII IV. Pacientes y controles.*

Por otro lado las cifras basales de las hormonas tiroideas en los pacientes con **BE** se encuentran dentro de los valores aceptados como normales y solamente el TSH podría considerarse por encima de la normalidad.

Estudios dinámicos. La Figura 1 muestra, como era de esperarse, que las mayores variaciones en los niveles hormonales se obtuvieron en relación con el TSH después de la aplicación de la TRH. Las cifras promedio para los pacientes con **BE** y los controles fueron respectivamente a los 0,30 y 60 miniutos: 5.85 ± 0.80 Vs 2.60 ± 0.30, 29.50 ± 4.30 Vs 12.20 ± 1.40; 19.30 ± 2.70 Vs 8.20 ± 1.30 µUI/mL, siendo francamente mayores los valores en los pacientes con bocio y demostrándose una hiperrespuesta hipofisiaria que quintuplica el nivel basal de TSH a los 30 minutos post-aplicación de TRH.

Tabla 2. *Análisis comparativo de los niveles de hormonas (TSH, T4, T3, T4L, T3L). Basal Vs 30 minutos post TRH, 30 minutos* **Vs** *60 minutos post TRII y basal Vs 60 minutos post TRII. Valores de p, NS = no significativo.*

Estímulo con TRH			
	Tiempo		
	0-30	30-60	0-60
TSH	10^{-6}	10^{-6}	10^{-6}
T4	NS	NS	NS
T3	2.7×10^{-2}	NS	2.8×10^{-4}
T4L	NS	NS	NS
T3L	NS	$3 \times 1^{0-3}$	1.6×10^{-2}

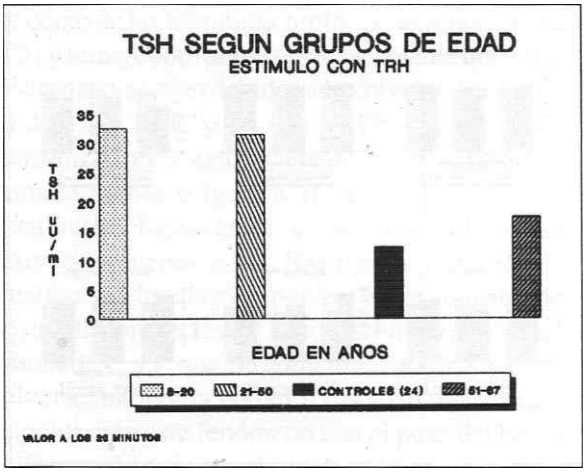

Figura 2. *TSH según grupos de edad de los pacientes con bocio y de los controles. Concentración de TSH a los 30 minutos post aplicación de TRH.*

En la Tabla 2 demostramos una diferencia estadísticamente significativa entre el valor basal de TSH y el de los 30 minutos ($p < 10^{-6}$) y 60 minutos ($p < 10^{-6}$), así como entre los 30 y 60 minutos ($p < 10^{-5}$), en los pacientes con bocio.

No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y los promedios de TSH en los diferentes tiempos; sin embargo como, se muestra en la Figura 2 al subdividir a los pacientes con bocio, en grupos de edad se obtuvieron cifras de TSH que, aun cuando no son estadísticamente significativas, sí muestran

Tabla 3. *Relación entre TSH a los 0,30 y 60 minutos post TRH y los niveles basales de hormonas tiroideas: T4, T3, T4L, T3L.*

		TSH		
		0'	30'	60'
T4	r	-0.61	-0.60	-0.57
	p	0.00015	0.0002	0.0005
T3	r	0.24	-0.20	-0.76
	p	0.17	0.25	0.67
T4L	r	-0.62	-0.55	0.46
	p	0.0001	0.0008	0.006
T3L	r	-0.27	-0.24	-0.32
	p	0.13	0.17	0.07

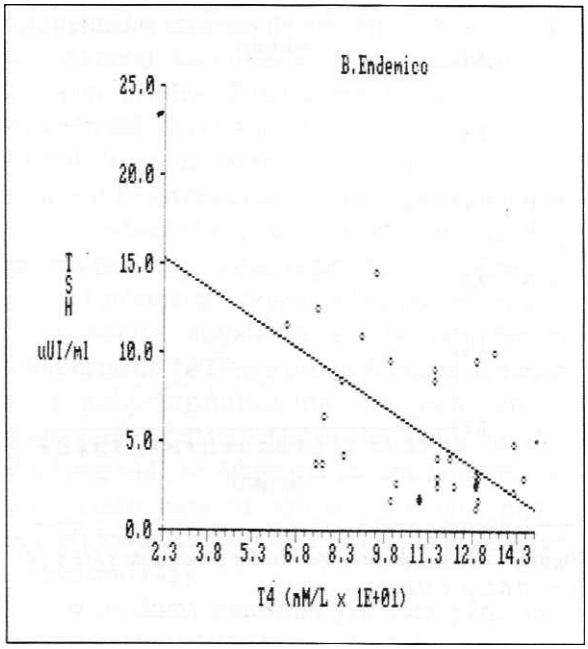

Figura 3. *Relación entre los niveles basales de TSH y T4. (r = -0.61, p< 0.001).*

una declinación del pico de secreción con la edad. Para edades entre ocho y 20 años la TSH fue de 32.70 ± 10.00 pU/mL, entre los 21 y 50 años la TSH fue de 31.50 ± 5.50 pUI/mL, en el subgrupo de edades entre 51 y 67 años el pico de THS fue tan sólo de 17.30±4.30 pUI/mL, pero no obstante, la secreción de TSH a los 30 minutos, a esta edad, fue mayor que la de las personas jóvenes (24 años) sin bocio, con TSH 12.20 ± 1.40 pUI/mL.

En la Figura 3 puede observarse la correlación negativa entre los niveles basales de TSH y T4 ($r = -0.61$, $p < 0.0001$). La correlación entre el TSH basal y el T 4 a los 30 minutos fue igualmente negativa ($r = -0.60$, $p < 0.0002$) y continuó siendo negativa aún a los 60 minutos (r -0.57, $p < 0.0005$) (Tabla 3).

De igual manera, como se observó para el T4, se obtuvieron relaciones inversas entre los niveles basales de TSH y T4L (Figura 4) con coeficientes de correlación igualmente negativos y estadísticamente significativos en los tres tiempos.

No encontramos relaciones estadísticamente significativas en cuanto al TSH basal y los promedios de T3 total,o libre en los diferentes tiempos de 0, 30 y 60 minutos.

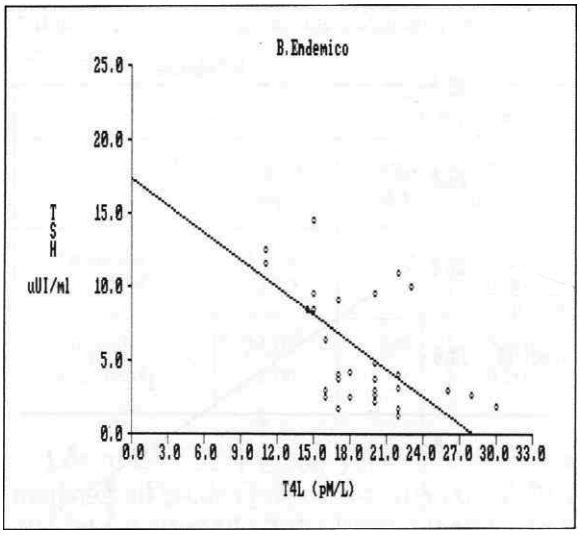

Figura 4. *Relación entre los niveles basales de TSH y T4L (r = -0.62, p < 0.001).*

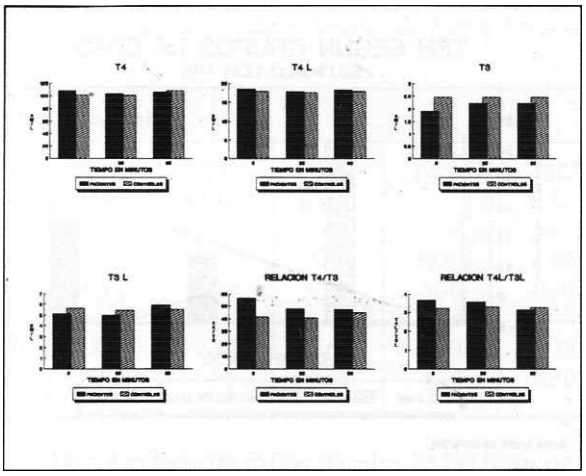

Figura 5. *Histograma de las concentraciones basales, 30 y 60 minutos postaplicación de TRH: T4, T4L, T3, T3L, relaciones T4/T3, T4L/T3L en los mismos tiempos.*

La Figura 5 y la Tabla 2 muestran las variaciones de T4, T4L, T3, T3L, T4/T3 y T4L/T3L. No se observaron elevaciones de los promedios de T4 total ni libre con la aplicación del TRH.

Puede observarse en la Tabla 2 así como en la Figura 5 que, contrariamente a lo anterior, el T3 total se incrementó significativamente ($p < 0.03$) a los 30 minutos y permaneció elevado a los 60 minutos ($p < 0.003$). La elevación de T3 libre fue más tardía, observándose sólo a los 60 minutos ($p < 0.02$).

Estas variaciones en las cifras de T3 y T3L se reflejan en la disminución de la relación de T4/T3 a los 30 y 60 minutos y de la relación de T4L/T3L a los 60 minutos (Figura 5).

DISCUSION

Cerca de 200 millones de personas padecen BE en el mundo. Particularmente en nuestro país se ha calculado que aproximadamente 25 a 30% de la población presenta esta afección por lo cual ha sido incluido junto con otros países en vías de desarrollo de Asia y Africa dentro de las regiones de BE.

A pesar de su alta incidencia y del conocimiento de su existencia desde épocas muy remotas su etiopatogenia no parece completamente establecida.

Aun cuando inicialmente su causa parecía claramente una deficiencia de yodo en la alimentación, con la inclusión de este elemento en la sal de consumo humano en forma oficial desde 1959, la prevalencia de la endemia bajó solamente de 50% a la gran cifra actual residual.

Aun cuando se ha cuestionado la efectividad de la halogenación, distribución o disponibilidad de la sal, la existencia de BE en áreas de suficiente excreción urinaria de yodo (3, 16) así como su rareza en zonas de comprobada deficiencia del mismo (17-20) ha llevado a la formulación de otras hipótesis para explicar su etiología: presencia de sustancias bociógenas en el agua (21) o en los alimentos de consumo (12) actuando en presencia de una deficiencia alimentaria de yodo; factores inmunológicos estimulantes del crecimiento tiroideo (22-24), enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto (25, 26), herencia (27), contaminación del agua de bebida por algunos tipos de bacterias (28, 29), desnutrición (30, 31), y recientemente los factores de crecimiento (IGF-I) (32).

Numerosos estudios (33-37) han sido publicados con resultados discordantes sobre los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH),

así como de las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4). Es posible que estas discordancias sean debidas a los niveles diferentes de deficiencia de yodo que pueden incluir desde concentraciones extremamente bajas (excreción urinaria menor o igual a 10 pg de yoduro/g de creatinuria) hasta áreas de relativa deficiencia (excreción menor a los 100 pg de yoduro/g de creatinuria). Igualmente pueden haber contribuido a estas discordancias las edades de las poblaciones estudiadas, ya que la función tiroidea parece volverse autónoma con el transcurso del tiempo, coincidiendo este fenómeno con el paso del bocio uniforme al bocio multinodular (38).

En el presente estudio investigamos la respuesta hipofisiaria a la hormona liberadora de TSH (TRH) así como el comportamiento dinámico de la secreción de las hormonas tiroideas, inducido por el aumento endógeno de TSH provocado por la aplicación de TRH.

Nuestros resultados muestran niveles de TSH basales mayores en la población con bocio, comparada con el grupo control, sin embargo los promedios de TSH podrían ser considerados dentro de los rangos de "normalidad" (39). A pesar de que no determinamos la excreción urinaria de yodo en estos pacientes, nuestros hallazgos coinciden con los informados en áreas de relativa deficiencia de yodo (40,41) Han sido informados resultados semejantes a los obtenidos en nuestros pacientes con bocio, al estimular la hipófisis con el TRH. En una población de mujeres belgas, embarazadas y con un aporte marginal de yodo (50-75 pg/día) han sido informados secreción preferencial de T3, TSH superior a los controles pero dentro de los límites de la "normalidad" y aumento del volumen tiroideo, como si el embarazo constituyera un estímulo bociógeno (41) por su mayor requerimiento de síntesis hormonal, semejante al estado de estímulo producido por la aplicación de TRH al incrementar en forma aguda los niveles de TSH y por ende la función tiroidea, en los pacientes con bocio.

Igualmente nuestros datos de T3 y T4 totales, así como de T3 y T4 libres se encuentran en los rangos de normalidad; a diferencia de las cifras documentadas en áreas de extrema deficiencia de yodo, en donde las cifras de T3 son relativamente altas con niveles disminuidos de T4 y gran elevación del TSH basal (35-37).

También se ha informado incremento de los niveles de T3 en personas con bocio multinodular de mayor edad (edad promedio: 62 años) (42) que nuestros pacientes (edad promedio 35.5 años), lo cual probablemente corresponda a que el tiroides se ha vuelto autónomo en la fabricación preferencial de T3 (43) o probablemente al efecto de la poca organificación del yodo en la tiroglobulina, dependiente de los bajos niveles del mismo (44), se fabricaría así una hormona de menor costo para su síntesis y mayor poder calorigénico que mantendría un estado de relativo eutiroidismo (45).

Nuestros datos muestran por otra parte una gran elevación del TSH después de la aplicación del TRH en las personas con bocio, lo cual está de acuerdo con muchas otras investigaciones, excepto las realizadas en personas de edad avanzada (42); hecho que parece reflejar mayor sensibilidad hipofisiaria debido a la baja represión de los tirotrofos causada por una disminución en la conversión de T4 en T3, proceso mediado por la deshalogenasa II hipofisiaria (46). Esta posibilidad parece corroborarse por la relación inversa que hemos encontrado entre los niveles de TSH y T4 así como entre TSH y T4 libre.

Hemos podido observar, al subdividir a los pacientes con bocio por grupos de edad, que a pesar de que con la edad disminuye la secreción de TSH por estímulo con TRH, los pacientes de mayor edad presentan una respuesta superior a la de las personas jóvenes pero sin bocio lo cual parecería estar en contradicción con una autonomía total de los folículos tiroideos con el paso del tiempo.

Otro hallazgo interesante que hemos podido observar es la secreción preferencial de triyodotironinas con el estímulo endógeno del TSH inducido por la aplicación de TRH.

Algunos estudios previos han mostrado la síntesis preferencial de T3 por el tejido bocioso (42). Es de suponer entonces que el aumento en

los niveles de T3 proviene de la síntesis tiroidea y no de una conversión periférica aumentada de T4 en T3. En este sentido la exploración dinámica de la respuesta tiroidea recuerda la secreción preferencial basal de T3 descrita en la mayor edad (42), así como en áreas de deficiencia extrema de yodo. Creemos que este fenómeno podría explicarse por una carencia funcional tiroidea del pool de yodo disponible para la síntesis hormonal. Curiosamente en este aspecto el BE en áreas de relativa deficiencia de yodo como podría ser la nuestra -si esta deficiencia existe- semeja la síntesis preferencial de T3 en los estados de hipertiroidismo en donde, posiblemente debido a la alta velocidad de síntesis hormonal, podría coexistir una deficiencia funcional del yodo tiroideo disponible.

En conclusión, nuestro estudio sobre la función tiroidea en el BE muestra niveles basales hormonales dentro de los rangos aceptados de normalidad, o muy próximos a ellos (TSH, T3, T4, T3L, T4L); tendencia a la disminución de la secreción de TSH estimulada por TRH con la edad, permaneciendo mayor esta secreción en las personas con bocio en comparación con jóvenes sanos. Una secreción preferencial de T3 y T3L por el TSH endógeno inducido por la aplicación de TRH. Aun cuando nuestros resultados son semejantes a los descritos en áreas de relativa deficiencia de yodo, no podemos descartar la posibilidad de que otros factores diferentes de la carencia de yodo puedan estar implicados en las alteraciones dinámicas que hemos encontrado en los llamados "bocios eutiroideos". Parece necesario que investigaciones dirigidas a esclarecer la participación de otros factores en la génesis de esta enfermedad, entre ellos los inmunológicos y genéticos, se lleven a cabo en el futuro.

SUMMARY

This study was designed to assess the dynamics of thyroid hormone secretion following endogenous release of TSH induced by exogenous TRH in patients with goiter. Despite similar baseline serum thyroid hormones concentration (T4, FT4, T3, FT3) higher baseline level of TSH was found in patients with goiter when compared to a normal younger group. A singinificant increase in TSH level followed TRH administration in the goitrous population. When this population was divided in several age subgroups, it seems that TSH secretion decreases with age. However, at all age subgroups the response is higher for baseline TSH level and T4/FT4 ($r = -0.61$, $p < 0.0001$. but not for TSH and T3/FT3. On the other hand, TRH administration did not significantly increase T4/FT4 levels, while at 30 and 60 minutes T3 and at 60 minutes FT3 levels rose. These data suggest that biochemically euthyroid patients with endemic goiter have TSH, T3 and FT3 hyperesponse to exogenous TRH. Baseline TSH concentration in these patients closely correlated to T4 and not to baseline T3.

REFERENCIAS

1. **Patiño JF.** Revisión Histórica sobre el bocio en Sur América y en la Nueva Granada. En: Patiño JF, ed. *Bocio y Cáncer del Tiroides.* Bogotá: Federación Panamericana de Facultades (Escuelas) de Medicina y Fondo Educativo Interamericano S.A.; 1975: 19-35.
2. **Boussíngault JB.** Recherche sur la cause qui produit le Goitre dans les cordilleres de la Nouvelle Grenade. Annales de Chimie et de Physique 1831; **47**: 41.
3. **Gaitán E, Wahner HW, Correa R, et al.** Endemic Goiter in The Cauca Valley. I Results and limitations of twelve years of iodine prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; **28**: 1730-1740.
4. **Hetzel BS, Dunn JT.** The iodine deficiency Disorders: Their nature and Prevention. *Annu Rev Nutr* 1989; **9**: 21-38.
5. **Connolly KJ, Pharoah POD, Hetzel BS.** Fetal iodine deficiency and motor performance during Childhood. *Lancet* 1979; **2**: 1149-1151.
6. **Bleichrodt N, Drenth PJD, Querido A.** Effects of iodine deficiency on mental and pscichomotor abilities. *Am J Phus Anthropol* 1980; **53**: 55-67.
7. **Vermiglio F, Sidoti M, Finocchiaro MD, et al.** Defecive Neuromotor and Cognitive Ability in Iodine-deficient Schoolchilden of an Endemic Goiter Region in Sicily. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70**: 379-384.
8. **Hetzel BS.** Iodine Deficiency Disorders (IDAD) and their erradication. *Lancet* 1983; **2**: 1126-1129.
9. **Stambury JB, Brownell GL, Riggs DS, et al.** Endemic Goiter the Adaptation of man to Iodine deficiency. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1954: 11-209.
10. **Gaitán E, Wahner HW, Cuello C, Correa P, et al.** Endemic Goiter in The Cauca Valley. II Studies of Thyroid Patho-physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; **29**: 675-683.
11. **Wahner HW, Mayberry WE, Gaitán E, Gaitán JE.** Endemic Goiter in The Cauca Valley. III Role of serum TSH in Goitrogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; **32**: 491-496.
12. **Gaitán E, Lindsay RH, Reichert RD, Ingbar SH, Cooksey RC, et al.** Antithyroid and Goitrogenic Effects of Millet. Role of C-Glycosyl-Flavones. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **68**: 707-714.
13. **Thilly CH, Delange F, Stambury JB.** Epidemiological Surveys in endemic goiter and Cretinism. En: Stambury JB, Hetzel BS (Eds). *Endemic Goiter and Endemic Cretinism.* New York: Wiley and Sons;

1980: 162.

14. **Tracy LG.** Epistat: Statistical Package for the IBM personal computer. Ver 3.0,1984.
15. Harvard Graphics. Ver 2.1 Software Publishing Coloration Mountain View CA, USA. 1987.
16. **Scriba P, Wood WG, Evered DC.** Goiter-and Iodine Deficiency in Europe: Report of the subcommitee for the study of Endemic Goiter and iodine Deficiency of the European Thyroid Association. *Lancet* 1985; **1**: 1289-1293.
17. **Choufoer JC, Van Rhijn M, Kassenaar AA, Querido A.** Endemic Goiter in Western New Guinea: Iodine metabolism in Goitrous and non goitrous subjetcs. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; **23**: 1203-1216.
18. **Fierro-Benítez R, Peñafíel W, De Groot I J, Ramírez I.** Endemic goiter and endemic cretinism in the Andean region. *N Eng J Med;* 280: 296-302.
19. **Roche M.** Elevated thyroidal 1311 Uptake in the absence of goiter in isolated Venezuelan Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; **19**: 1440-1446.
20. **Delange F, Thylly CH, Ermans AM.** Iodine deficiency a permisive condition in development of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; **28**: 114-116.
21. **Gaitán E.** Bociógenos del agua como factor etiológico del Bocio Endémico en el Valle del Cauca. Acta Médica del Valle 1972; **3**: 136-152.
22. **Doniach D.** Les immunoglobulins stimulantes de croissance (TGI). Peuvenent-elles expliquer certains Goiters sporadiques euthyroidiens? *Ann Endocrinol* (Paris) 1982; **43**: 534-547.
23. **Drexhage HA, Bottazzo GF, Doniach D, et al.** Evidence for thyroid growth stimulating immunoglobulins in euthyroid non endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **60**: 972-979.
24. **Bouikis WA, Koutras DA, Souvatz O, et al.** Thyroid hormones and immunological studies in Endemic Goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57**: 859-862.
25. **Valente WA, Vitti P, Rotella CM, et al.** Antibodies that promote thyroid growth, a distinct population of thyroid stimulating autoantibodies. *N Eng J Med* 1983; **309**: 1028-1034.
26. **Gaitán E.** Iodine sufficient goiter and autoimmune thyroiditis. The Kentucky and Colombian experience. En: Madeiros-Neto G, Gaitán E (Eds). *Frontiers in Thyroidology.* New York: Plenum Publishing Corp; 1986: Vol 1, 19-25.
27. **Malamos B, Koutras DA, Kostamis P, et al.** Endemic Goiter in Greece: Epidemiologic and genetic studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; **26**: 688-695.
28. **Vought RL, Brown FA, Sibinivic.** Antithyroid compoud(s) produced by E. Coli. Preliminary report. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; **38**: 861-865.
29. **Gaitán E, Medina P, Derouvn T, Ziams A.** Goiter prevalence and Bacterial Contamination of water supplies. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;**51**:957-961.
30. **Ingenbleek Y.** Vitamin A deficiency impair the normal mannosylation, conformation and iodination of thyroglobulin. A new etiological approach to Endemic Goiter. En: Mauron J (Ed). *Nutritional adequancy, nutrient availability and Needs.* Basel: Birkhauser Verlag; 1983: 264-297.
31. **Madeiros-Neto GA.** General Nutrition and endemic goiter. En Stambury JB, Hetzel BS (Eds): *Endemic Goiter and Endemic Cretinism.* New York, John Wiley; 1980: 269-283.
32. **Tode B, Serio M, Rotella CM, et al.** Insulin-Like Growth Factor I: Autocrine secretion by human thyroid follicular cells in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**: 639-647.
33. **Pisarev MA, Utiger RD, Salvaneschi JP, et al.** Serum TSH and Thyroxine in Goitrous Subjets in Argentina. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; **30**: 680-681.
34. **Coble YD, Kohler PO.** Plasma TSH levels in Endemic Goiter Subjetcs. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; **31**: 220-221.
35. **Kochupillai N, Karmakar MC, Weightman D, et al.** Pituitary Thyroid axis in Himalayan Endemic Goiter. Lancet 1973; **1**: 1021-1034.
36. **Adams DD, Kennedy TH, Choufoer JC, Querido A.** Endemic Goiter in Western New Guinea. III Thyroid stimulating activity of serum from severely Iodine-deficient people. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; **28**: 685-692.
37. **Chopra IJ, Hershman JM, Hornabrook RW.** Serum Thyroid hormones and Thyrotropin levels in subjetcs from Endemic goiter regions of New Guinea. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; **40**: 326-333.
38. **Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM.** A comparison of plasma TSH levels in patients with diffuse and modular non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; **4**: 973-976.
39. **Helfand M, Crapo LM.** Screening for Thyroid Disease. *Ann Int Med* 1990; **112**: 840-849.
40. **Silva JE, Silva S.** Interrelationships among Serum Thyroxine triiodothyronine, reverse triiodothyronine and thyroid stimulating hormone in iodine-deficient pregnant women and their offspring: Effects of iodine suplemention. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; **52**: 671-677.
41. **Glinoer D, De Nayer P, Bourdoux P, et al.** Regulation of maternal Thyroid during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**: 276-287.
42. **Bregengard C, Kirkegaar D, Faber J, et al.** Relationships Between serum thyrotropin, serum free thyroxine (T4) and 3, 5, 3' triiodothyronine (T3) and the daily T4 and T3 production rates in euthyroid patients with multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**: 258-261.
43. **Roti E, Gardini E, D'Amato L, et al.** Goiter Size and thyroid function in an Endemic Goiter area in Northern Italy. *J Clin Endocripol Metab* 1986; **63**: 558-563.
44. **Camus M, Ermans AM.** Relation between the coefficient of sedimentation of human Thyroglobulin and its iodination level, *Horm Metab Res* 1971; **3**: 423-429.
45. **Pharoah POD, Lawton NF, Ellis SM, et al.** The role of triiodothyronine (T3) in the maintenance of euthyroidism in Endemic Goiter. *Clinical Endocrinology* 1973; **2**: 193-199.
46. **Silva JE, Dick TE, Larsen PR.** The contribution of local tissue thyroxine mono-deiodination to the nuclear 3, 5, 3' triiodothyronine in Pituitary, Liver, and Kidney of euthyroid rats. *Endocrinology* 1978; **103**: 1196-1207.